

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. K. Voit)

**Der Einfluß von Milzhydrolysaten
auf die Ausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure
im Harn und auf den Glutathionspiegel im Blut
bei Lebercirrhosen und chronischen Hepatitiden**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
Karlheinz Voss
aus Straelen/Ndrh.

1960

2

**Der Einfluß von Milzhydrolysaten
auf die Ausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure
im Harn und auf den Glutathionspiegel im Blut
bei Lebercirrhosen und chronischen Hepatitiden**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
Karlheinz Voss
aus Straelen/Ndrh.

1960

Dekan: Professor Dr. Dr. Herrmann

Referent: Professor Dr. Gros

Correferent: Professor Dr. Voit

Datum des Diploms

15. JULI 1960



Inhaltsverzeichnis

A.	Einleitung	Seite 1
B.	Theoretischer Teil	" 3
I.	Prüfung von nekrotropen Substanzen.	" 3
a)	Allgemeine Prüfung verschiedener Stoffe auf ihre nekrotrope Wirkung	" 3
b)	Behandlung von Leberschäden mit Leber- und Milzhydrolysaten	" 5
II.	Bisherige Erfahrungen bei der Behand- lung verschiedener anderer Krankheiten mit Milzhydrolysaten.	" 6
III.	Untersuchungen von GROS und KIRNBERGER über den Einfluss von Leberhydrolysaten auf die Spontanausscheidung von p-Oxy- phenylbrenztraubensäure im Harn und auf den Glutathionspiegel im Blut bei Leber- cirrhosen.	8
a)	Theoretischer Teil	8
1.)	Die Bedeutung der p-Oxyphenyl- brenztraubensäure im Stoffwechsel.	8
2.)	Das Glutathion.	10
b)	Experimentelle Ergebnisse bei der Be- handlung von Lebercirrhosen mit Leber- hydrolysaten.	13
1.)	Der Einfluss von Leberhydrolysat auf die Spontanausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Harn bei Lebercirrhosen.	13
2.)	Der Einfluss von Leberhydrolysat auf den Glutathionspiegel im Blut bei Lebercirrhosen.	15

C.	Experimenteller Teil	Seite 16
I.	Die Methodik	
a)	Bestimmung der p-Oxyphenylbrenz- traubensäure im Harn.	" 16
b)	Die Glutathionbestimmung im Blut	" 19
II.	Experimentelle Ergebnisse	" 21
a)	Die Einwirkung von Milzhydrolysat auf die p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Harn chronischer Leberkranker in vitro.	" 21
b)	Der Einfluss von Milzhydrolysat auf die Ausscheidung von p-Oxyphenylbrenz- traubensäure im Harn bei kompensierten Lebercirrhosen.	" 24
c)	Der Einfluss von Milzhydrolysat auf den Glutathionspiegel im Blut bei kompensierten Lebercirrhosen.	" 42
d)	Die Beeinflussung des Blutglutathion- spiegels durch Milzhydrolysat bei chronischen Hepatitiden.	" 57
D.	Besprechung.	" 76
E.	Zusammenfassung.	" 84

A. Einleitung

Die Lebertherapie hat in den letzten Jahren sehr an Bedeutung gewonnen. In der Allgemeinpraxis, besonders jedoch in der Klinik, ist der prozentuale Anteil der Lebererkrankungen im Verhältnis zu den übrigen Krankheiten während dieser Zeit erheblich gestiegen. Zum grossen Teil handelt es sich bei diesen Leberkranken um ehemalige Soldaten, die während des 2. Weltkrieges in Russland, auf dem Balkan und in Italien eine akute Virushepatitis durchgemacht haben, die seinerzeit dort epidemisch - fast kann man sagen, pandemisch auftrat. Weiter ist zu denken an die grosse Zahl der Russlandheimkehrer, die in den Kriegsgefangenenlagern davon befallen waren oder unter schwerer Dystrophie gelitten haben und als Folge davon vielfach chronische Leberparenchymschäden davontrugen. Sehr häufig waren unter Kriegs- und Gefangenschaftsverhältnissen die therapeutischen Möglichkeiten absolut unzulänglich, weshalb oft keine Ausheilung der Lebererkrankung erfolgt ist.

Bei der Therapie von chronischen Lebererkrankungen sind die Organextrakte inzwischen in den Vordergrund getreten. So konnten durch die Behandlung mit Leberhydrolysaten Erfolge erzielt werden. Für die akuten Hepatopathien eignet sich diese Therapie allerdings nicht. Wegen der engen Beziehung zwischen Leber und Milz und der Erforschung der wichtigen Stellung der Milz als "Leberschutzorgan" lag es nahe, die Möglichkeit einer Behandlung von Lebercirrhosen und chronischen Hepatitiden mit Milzhydrolysaten zu prüfen.

Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, die Einwirkung von Milzhydrolysat bei Lebercirrhosen und chronischen Hepatitiden anhand des Glutathionspiegels im Blut, sowie der Ausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Harn zu beobachten. Die Grundlage dabei sollen die Forschungsarbeiten von GROS und KIRNBERGER sein, die mit Hilfe

derselben Untersuchungsmethoden die Wirkung von Leberhydrolysaten untersuchten. Es soll also der Grad der Wirkungsweise von Leber- und Milzhydrolysaten verglichen werden. Da die üblichen Leberfunktionsproben häufig keine klare Abgrenzung des Schweregrades der Leberschädigung zeigen, wurden die nachfolgenden Untersuchungen nur bei laparoskopisch gesicherten Fällen vorgenommen.

B. Theoretischer Teil

I. Prüfung von nekrotropen Substanzen.

a) Allgemeine Prüfung verschiedener Stoffe auf ihre nekrotrope Wirkung.

In dem Bestreben, eine geeignete Lebertherapie zu finden, untersuchte EGER verschiedene Stoffe auf ihre nekrotrope Wirkung, die die Entstehung und Ausbreitung von degenerativen Parenchymschäden hemmen oder verhindern könnten.

Bei seinen Untersuchungen befasste er sich zunächst mit den Antibiotika.

Schon MARKOWITZ und Mitarbeiter, BÜCHERL, DUREN u.a. hatten herausgefunden, dass die Lebernekrosen, die durch eine Unterbindung der Leberarterie hervorgerufen wurden, durch Gabe von Penicillin und Aureomycin weitgehend verhindert werden konnten. Hunde, die mit diesen Mitteln behandelt wurden, überstanden den Eingriff, während die unbehandelten Tiere starben. Die Entstehung solcher Nekrosen wurde auf die Anwesenheit von anaeroben Bakterien in der Leber der Tiere, sowie auf einen Sauerstoffmangel nach Unterbindung der Leberarterien zurückgeführt. Man nahm an, dass durch den Mangel an Sauerstoff die Bakterien wachsen und Nekrosen verursachen, ein Vorgang, der durch eine Behandlung mit Antibiotika verhindert werden könne. EGER hält einen derartigen Vorgang jedoch für unmöglich, da weitere Untersuchungen ergaben, dass diese anaeroben Bakterien harmlose Saprophyten sind (SCHATTEN). Die menschliche Leber ist praktisch keimfrei (ROMIEU und BRUNDSCHWIG). GYÖRGY behandelte Leberschäden, die durch Mangelkost entstanden waren, ebenfalls erfolgreich mit Antibiotika. Er führte die nekrotrope Wirkung auf eine Hemmung der Darmflora zurück, jedoch hält er auch eine Einwirkung der Antibiotika auf den intermediären Stoffwechsel für möglich. EGER kommt nach dem eingehenden Studium aller dieser Untersuchungsergebnisse zu dem Schluss, dass die nekrotrope Wirkung der Antibiotika in einem eindeutigen Stoffwechseleffekt zu suchen sei. Eine Prüfung dieser Stoffe hinsichtlich

ihrer Wirkung auf die Allylalkoholnekrose bestätigten ihm diese Erklärung. Es ergab sich auch, dass nach einer Inaktivierung des Penicillins durch Penicillinase eine Leberschädigung eingedämmt wurde, ein klarer Beweis dafür, dass die nekrotrope Wirkung dieses Medikamentes mit der antibiotischen nichts zu tun hat. Leberschädigungen konnten auch bei Anwendung einiger Sulfonamide verhindert werden. EGER kommt zu dem Ergebnis, dass Leberschädigungen verschiedenen Ursprungs, und zwar sowohl Unterbindungs-, Diät- als auch Allylalkoholnekrosen mit Antibiotika erfolgreich behandelt werden können.

Der nächste Schritt EGERs war die Prüfung der nekrotropen Wirkung von Frischleberauszügen. Dabei ergab sich, dass von mehreren nur ein Leberextrakt einen eindeutigen nekrotropen Effekt zeigte. Die Leberschutzwirkung der Leberhydrolysate wurde ihrem Reichtum an Purinkörpern zugeschrieben (SCHWIETZER). So wurden auch schon Fälle bekannt, wo experimentelle Leberschädigungen durch reine Purinkörper eingedämmt wurden. (FORBES und Mitarbeiter, STILLE und WACHTER). EGERs Untersuchungen ergaben nur einen mässigen nekrotropen Effekt des Adenins und Guanins, während Xanthin, Hypoxanthin, Ribo- und Desoxyribonucleinsäure die Nekrosen nicht wesentlich beeinflussten. Daraus ist zu schliessen, dass die nekrotrope Wirkung geeigneter Organextrakte kaum auf ihren Gehalt an Purinkörpern zurückzuführen ist. Um die Wirkung der Organextrakte weiter zu untersuchen, liess EGER nach denselben Verfahren Extrakte vom Herzen, der Milz und der Niere herstellen. Dabei fand er heraus, dass Herz- und Nierenextrakte nicht wirksam waren, während der Milzextrakt eine gute nekrotrope Eigenschaft zeigte.

Die enge Beziehung zwischen Leber und Milz ist bekannt. Das entscheidende Merkmal der geschilderten Untersuchungen war jedoch der Schutz des Leberparenchyms durch die Milz, eine Funktion, die bisher unbekannt war.

EGER führte seine Untersuchungen mit anderen Stoffen weiter fort, zunächst mit Methionin und Cholin. Diesen beiden Stoffen kann jedoch nur eine therapeutische Wirkung bei Fettlebern zuerkannt werden.

Weitere Untersuchungen erstreckten sich auf Cystein und Cystin. Sie ergaben, dass diese beiden Stoffe die Ausbreitung einer Allylalkoholschädigung hemmen. Dabei hat Cystein im Vergleich zu Cystin die stärkere nekrotrope Wirkung.

In seinem Bestreben, eine echte Leberschutztherapie zu finden, untersuchte EGER noch andere Stoffe wie Vitamin E, Vitamin B 12, Glutaminsäure und Adenosintriphosphorsäure, die jedoch nur eine schwache bzw. keine Wirkung zeigten. Dagegen erzielte er bei der Anwendung von Procain und seiner Abbaustufe Diäthylaminoäthanol einen ziemlich guten nekrotropen Effekt.

b) Die Behandlung von Leberschäden mit Leber- und Milzhydrolysaten.

Nachdem VON BERGMANN, BÜTTNER und HORSTERS u.a., gestützt auf alte Anregungen von GILBERT und CARNOT die Therapie mit Leberextrakten propagierten, bekam sie in den letzten Jahren in Amerika neuen Auftrieb. Nach dem Studium der nekrotropen Stoffe führte dann auch EGER neue Untersuchungen mit Milz- und Leberextrakten durch. Er fand wiederum nur bei einem Leberextrakt eine gute nekrotrope Wirkung. Ein Milzextrakt, der nach dem gleichen Verfahren hergestellt wurde, übertraf nach seinen Angaben sogar noch den nekrotropen Effekt dieses Leberextraktes. Diese Wirkung wird auch von einigen anderen Autoren bestätigt. Zuerst beschränkte man sich jedoch auf die Therapie mit Leberextrakten.

So machten es sich GROS und KIRNBERGER zur Aufgabe, im grösseren Rahmen die Wirksamkeit eines geeigneten Leberhydrolysates, des PROHEPARS (NORDMARK, Hamburg) auf den Glutathiongehalt des Blutes und die Ausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Harn bei Lebercirrhosen zu untersuchen. Diese Untersuchungen sollen in einem späteren Kapitel ausführlich beschrieben werden.

II. Bisherige Erfahrungen bei der Behandlung verschiedenster anderer Krankheitsbilder mit Milzhydrolysaten

Grundlegende Untersuchungen über die Funktion der Milz und der Milzhydrolysate im Stoffwechselgeschehen machte bereits in den dreissiger Jahren SCHLIEPHAKE. Er fand einen Zusammenhang zwischen Milz und der blutbildenden Funktion des Knochenmarks, einen erheblichen Einfluss dieses Organs bei infektiösen Erkrankungen und stellte eine regulierende Wirkung des Milzhydrolysates bei der Magensekretion fest, was nach seiner Meinung bei der Behandlung von chronischen Gastritiden und Magenulcera von Bedeutung ist. Bei weiteren Untersuchungen kam er zu der Überzeugung, dass das von ihm verwandte Milzpräparat PROSPLEN (IFAH, Hamburg) im Sinne eines "regulierenden Hormons" wirkt.

Nach diesen Beobachtungen SCHLIEPHAKES wurde Milzextrakt bei den verschiedensten Krankheiten therapeutisch angewandt.

So beschreibt SCHLEINZER Untersuchungen, bei denen ein Milzhydrolysat (PROSPLEN) eine hochgradige Abschwächung der Antigen-Antikörper-Reaktion verursachte, die selbst vom ACTH nicht übertroffen wurde.

PIORKOWSKI fand bei der Prüfung der Beeinflussbarkeit von Krankheiten infektiöser Genese durch Regulierung der Allergose, dass bei der Variolois durch gleichzeitige orale und parenterale Verabreichung von PROSPLEN die Krankheitsdauer abgekürzt und die Hauterscheinungen günstig beeinflusst werden konnten.

Über eine Aufhebung des anaphylaktischen Schocks durch Injektionen von PROSPLEN berichtet KÄRCHER. Diese Beobachtung war schon 1925 von MAYER und MONCORPS, PAUL und ROTH gemacht worden.

LESSMEIER äussert sich ebenfalls zu diesem Thema. Der Autor beobachtete die antiallergische Wirkung des PROSPLENS bei Bronchialasthma, bei chronischer Rhinitis, Urtikaria, Gastritiden, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren.

Gute Erfolge bei der Therapie des Ulcus duodeni mit PROSPLEN beschreibt auch TRUTSCHEL, während FRISCH über die erfolgreiche Behandlung der hyperaciden Gastritis mit diesem Mittel berichtet.

Auf dem Milzsymposium 1954 in Innsbruck berichtete SCHLIEPHAKE über die Funktion der Milz als "Regulierungs- und Abwehrorgan". Nach seinen schon oben beschriebenen Beobachtungen seien hier noch seine Untersuchungsergebnisse über die Therapieerfolge mit PROSPLEN bei der Regulierung des vegetativen Nervensystems erwähnt.

Bei der Betrachtung über die Pathogenese der extramedullären Haematopoese kommt G. KUNZ zu dem Ergebnis, dass ein Milz- und ein Cobalt-Eisenpräparat Veränderungen bewirkten, die angeblich auf Begünstigung der Reifungs- und Teilungsvorgänge im Bereich der reaktiv geschädigten Erythropoese schliessen lassen.

GILLISSEN beobachtete bei seinen experimentellen Untersuchungen über den Verlauf der Tuberkulose bei Verabreichung desselben Mittels, dass bei den behandelten Tieren die tuberkulösen Veränderungen durchweg etwas weniger ausgeprägt waren als bei entsprechenden Kontrolltieren.

CULIK behandelte eine grössere Zahl von Patienten mit epidemischer Hepatitis nach Splenektomie mit PROSPLEN. Auch hier wurden günstige Beobachtungen gemacht.

KÖHLER führte experimentelle Überprüfungen bei der hepatogenen Herzinsuffizienz mit den Präparaten PROHEPAR, HEPASPLEN und REDUCDYN durch. Nach seiner Ansicht übe das REDUCDYN einen günstigen Einfluss auf die kranke Leber aus, mit deren Abheilung auch die Herzstörungen beseitigt wurden. PROHEPAR und in geringerem Ausmaße auch HEPASPLEN griffen daneben auch noch direkt in den pathologischen Muskelstoffwechsel des hepatogen-insuffizienten Herzens ein.

Ein guter Erfolg mit PROSPLEN bei einem Fall von essentieller Thrombopenie wird von V. GORLITZER v. MUNDY und v. PLOTHO beschrieben.

III. Untersuchungen von GROS und KIRNBERGER über den Einfluss von Leberhydrolysaten auf die Spontanausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure und auf den Glutathiongehalt des Blutes bei Lebercirrhosen.

Wie eingangs erwähnt, sollen die Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit einen Vergleich zu den von GROS und KIRNBERGER bei ihren Untersuchungen über den Einfluss von Leberhydrolysaten auf die Spontanausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure und den Glutathiongehalt des Blutes bei Lebercirrhosen erhaltenen Resultaten erbringen.

a) Theoretischer Teil

Vor der Besprechung dieser Untersuchungen seien noch einige Worte über die Bedeutung der p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Stoffwechsel sowie über das Glutathion gesagt.

1) Die Bedeutung der p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Stoffwechsel.

Untersuchungen von FELIX, ZORN und DIRR-KALTENBACH ergaben, dass bei einem Zusatz von Tyrosin zu Leber- und Nierenbrei p-Oxyphenylbrenztraubensäure entsteht. Jedoch ist dieser Vorgang nur bei der körperfremden d-Aminosäure möglich. Das natürliche l-Tyrosin, das auch in der Nahrung vorkommt, unterliegt einem anderen Abbauvorgang, der bisher noch unbekannt ist. Demnach kann man also zwei verschiedene Fermentsysteme annehmen: die Tyrosinoxidase I, welche in Leber und Niere vorkommt und die Aufgabe hat, d-Tyrosin zu einem bisher unbekannten, vielleicht chinoiden Zwischenprodukt zu dehydrieren (FELIX und SCHÄFER). Das zweite Fermentsystem, die Tyrosinoxidase II findet man nur in der Leber. Sie greift sowohl das Dehydrierungsprodukt des l-Tyrosins als auch die p-Oxyphenylbrenztraubensäure an. Nach der Meinung von FELIX wird die p-Oxyphenylbrenztraubensäure durch das Flavinferment d-Aminosäureoxydase aus dem d-Tyrosin desaminiert. Bei Nierenbrei endet der Abbau hier, während er bei der Leber weiter fortgeführt wird. Mit Hilfe der Tyrosinoxidase II findet der weitere

Abbau zu Acetessigsäure, Kohlendioxyd und Alanin statt. Da das Alanin ein Endprodukt des l-Tyrosins ist, erhält man also bei l-Tyrosin und d-Tyrosin dieselben Endprodukte, obwohl aus l-Tyrosin keine p-Oxyphenylbrenztraubensäure entstehen kann.

Die Ringspaltung der p-Oxyphenylbrenztraubensäure ist also eine spezifische differenzierte Leistung der Leber. FELIX und TESKE sahen in dieser Tatsache die Grundlage für die von ihnen entwickelte Leberfunktionsprüfung. Der Abbau der p-Oxyphenylbrenztraubensäure stellt an die Leber grosse Anforderungen. Die Voraussetzung hierfür ist das Vorhandensein grosser Mengen Sauerstoff. So werden für die Umsetzung von einem Molekül p-Oxyphenylbrenztraubensäure in Acetessigsäure drei Atome Sauerstoff benötigt. Danach kann man mit p-Oxyphenylbrenztraubensäure die Oxydationsvorgänge in der Leber prüfen, die ja wiederum für die anderen Leistungen der Leber entscheidend sind, wie beim Umbau von Eiweiss und zum Aufbau von Glykogen und Fett. Eine Ausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Harn weist demnach auf eine verminderte Leistungsfähigkeit, also auf eine Schädigung der Leber hin.

Normalerweise kommt also im Harn Stoffwechselgesunder keine p-Oxyphenylbrenztraubensäure vor. MEDES beschrieb einen Krankheitsfall, bei dem es sich um eine angeborene Störung des Tyrosinstoffwechsels handelte, die Tyrosinosis. Hier wurde ohne vorherige Gabe von Aminosäure p-Oxyphenylbrenztraubensäure gewonnen. LEVIN und Mitarbeiter beobachteten auch bei Frühgeburten mit Vitamin C-Mangel eine Ausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure. Diese Tatsache beruht wohl darauf, dass der Abbau des Tyrosins auf der Stufe der p-Oxyphenylbrenztraubensäure stehen bleibt. Es fehlt also das für den weiteren Abbauvorgang nötige Ferment. LEONHARDI fand bei einem Patienten nach Splenektomie eine Spontanausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Harn.

Bei den oben geschilderten Beobachtungen ist offenbar das Fehlen der Milz entscheidend. Diese Tatsache stimmt überein mit der von REIN entdeckten Funktion der Milz bei der Erfüllung von Regulationsaufgaben im oxydativen Stoffwechsel durch die Leber.

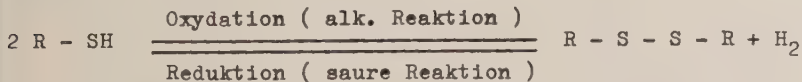
GROS und KIRNBERGER untersuchten in über 400 Fällen den 24-Stunden-Harn bei Gesunden und bei Patienten mit den verschiedensten Lebererkrankungen mit Hilfe der Diazo-Reaktion nach FELIX und LEONHARDI, mit der sich auch kleinste Mengen der p-Oxyphenylbrenztraubensäure erfassen lassen. Bei Stoffwechselgesunden konnte in keinem Fall p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Harn nachgewiesen werden. Bei den Patienten mit Leberparenchymschädigungen wurde in den meisten Fällen eine Ausscheidung dieses Stoffes beobachtet. Die Werte lagen zum Teil weit über 100 mg, in den meisten Fällen um 40 mg. Bei den Hepatitiden war der Schweregrad des klinischen Bildes nicht entscheidend für das Auftreten bzw. die Höhe der p-Oxyphenylbrenztraubensäure-Ausscheidung. Bei den Cirrhosen wurde in allen untersuchten Fällen p-Oxyphenylbrenztraubensäure ausgeschieden. Im Gegensatz zu den Hepatitiden konnte hier ein Zusammenhang zwischen Quantität der Ausscheidung und dem klinischen Bild beobachtet werden.

2) Das Glutathion

F.G.HOPKINS entdeckte bei seinen Untersuchungen des Cysteins und dessen Übergang in Cystin im Jahre 1921 einen Stoff, den er zunächst als Dipeptid auffasste, und der in der Lage war, sich unter Wasserstoffabgabe zusammenzulagern. Bei späteren Untersuchungen stellte sich heraus, dass es sich um ein Tripeptid handelte. Die einzelnen Bestandteile sind l-Cystein, d-Glutaminsäure und Glykokoll.

Glutathion wurde zuerst aus Hefe isoliert und konnte später auch in der Mehrzahl der tierischen Gewebe nachgewiesen werden. Im Verbande des Glutathions behält die Aminosäure Cystein die Eigenschaft, durch Oxydation leicht in Cystin überzugehen. Ebenso kann das Cystin

wieder zu Cystein reduziert werden. Im Gewebe liegt das Glutathion entweder in der Disulfidform (RS-SR) oder in der Sulfhydrylform (RSH) vor. Die Form hängt ab von der Richtung der Oxydationsvorgänge und der jeweiligen chemischen Reaktion. Sulfhydryl- und Disulfidform gehen leicht ineinander über.



Die Sulfhydrylform entsteht also bei leicht saurer, die Disulfidform bei alkalischer Reaktion. Schon bei geringfügigen Reaktionsveränderungen kommt es zu einer Änderung der Verlaufsrichtung. Bei alkalischer Reaktion gibt das Glutathion zwei Wasserstoffatome ab und liegt dann als Disulfidform vor, während bei saurer Reaktion zwei Wasserstoffatome aufgenommen werden. In diesem Falle handelt es sich also um die Sulfhydrylform des Glutathions.

Das Glutathion spielt eine grosse Rolle bei der Zellatmung. Ferner dient es als Aktivator einer Reihe von Fermenten, besonders der vom Kathepsintyp. Eine grosse Bedeutung hat die entgiftende Wirkung des Glutathions. Neben diesen Eigenschaften übt es noch einen Schutz auf die Ascorbinsäure aus.

Das Verhalten von Glutathion bei Erkrankungen

Nach dem bisher Ausgeführten ist es verständlich, dass die Glutathionwerte im Körper bei organischen Krankheiten verändert sind. Von besonderem Interesse sind für uns Erkrankungen der Leber, dem Organ, das die Stoffwechselvorgänge im Körper beherrscht. So beschrieben VARELA und Mitarbeiter ein Absinken des Glutathionspiegels bei Hepatitis, der noch lange nach Abklingen des Ikterus vermindert war. Zu demselben Ergebnis kam BINET, ACHARD und Mitarbeiter stellten eine Verminderung des Glutathions bei Lebererkrankungen fest. GROS und KIRNBERGER beschrieben dasselbe Verhalten des Glutathions bei chronischen

Hepatitis. Wenig später wurde von diesen Autoren die gleiche Reaktion bei Lebercirrhosen festgestellt.

Über die Erniedrigung des Glutathionspiegels stellten GROS und KIRNBERGER folgende Überlegung an :

Im Verlaufe der Leberschädigung kommt es zu einer Fermentschädigung oder -blockierung. Mit dem Einsetzen der Abheilung entsteht nun ein grosser Bedarf an Glutathion, um die blockierten Fermente wieder zu aktivieren und die geschädigten Fermente wieder aufzubauen. Der Körper kann jedoch seine Glutathionproduktion nicht in einem solchen Masse steigern, wie dieser Stoff nun benötigt wird. So kommt es dann zu einer Erniedrigung des Glutathionspiegels im Blut. Nach Untersuchungen von BARBARO und FORLEO wird das Glutathion in der Leber gebildet.

Neben den Leberparenchymschäden kommt es auch bei anderen Erkrankungen zu Veränderungen des Glutathionspiegels. So wurde bei Tumoren meistens eine Verminderung des Glutathions gefunden (ACHARD, LEVY und GUTHMANN, BINET, FORNICLES, WILHEIN und STERN). Zwischen Glutathionverminderung und dem Grad der Kachexie wurde ein Zusammenhang festgestellt.

PARKER und KRACHE, sowie PEGORAO entdeckten eine Erhöhung des Glutathionspiegels bei Leukämien. PEGORAO und GOYENAS berichteten über eine Verminderung des Glutathions bei Ulcus-Patienten.

Eine Erhöhung des Glutathions bei Diabetes mellitus stellte ASAYAMA fest, während TAVARES einen erniedrigten Glutathionwert bei Hyperthyreosen fand.

GROS und KIRNBERGER verfolgten die Beobachtungen verschiedener Autoren (CACCIALANZA, CAPRA, DOMINGO, BINET und WELLER, MARTINEZ, RIVOIRE und BERMOND, MUTEL, BEAUX, LITARCZEK und Mitarbeiter, BRAIER, WALKER, MINULLA, KESSEL, MARANON und GUTHMANN), nach denen bei Hyperthyreosen der Glutathionspiegel des Blutes ab- und bei Hypothyreosen zunimmt. Zweck ihrer Untersuchungen war die Überprüfung dieser Beobachtungen und die Klärung der

Frage, ob und inwieweit eine Bestimmung des Glutathionspiegels die des Grundumsatzes ersetzen kann. Dabei zeigte sich bei Hyperthyreosen eine Glutathionverminderung, während der Grundumsatz anstieg. Umgekehrt war es bei den Hypothyreosen. Hier kam es zu einer Erhöhung des Glutathionspiegels bei gleichzeitiger Senkung des Grundumsatzes. Während der Behandlung mit Methylthiouracil bei Hyperthyreosen stieg der Blutglutathionspiegel an, bei gleichzeitiger Senkung des Grundumsatzes. Bei Hypothyreosen bewirkte die Therapie mit Thyroxin eine umgekehrte Reaktion. GROS und KIRNBERGER kamen zu dem Ergebnis, dass sich Blutglutathionspiegel und Grundumsatz fast immer umgekehrt verhalten. Bei der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen könne daher die Bestimmung des Grundumsatzes durch die des Glutathionspiegels im Blut ersetzt werden, sofern andere Erkrankungen, die das Blutglutathion ebenfalls beeinflussen, ausgeschlossen werden können.

b) Experimentelle Ergebnisse bei der Behandlung mit Leberhydrolysaten.

1) Der Einfluss von Leberhydrolysaten auf die Spontanausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure bei Lebercirrhosen.

Nach den theoretischen Betrachtungen über die p-Oxyphenylbrenztraubensäure und das Glutathion sollen nun die Untersuchungen von GROS und KIRNBERGER beschrieben werden.

Die Autoren untersuchten zunächst die Wirkung von PROHEPAR auf den Gehalt des Urins chronischer Leberkranker an p-Oxyphenylbrenztraubensäure in vitro. Der Urin wurde in zwei Reagenzgläser gefüllt und der Inhalt des zweiten Reagenzglases mit einem Kubikzentimeter Leberhydrolysat versetzt. Der Gehalt an p-Opbs wurde eine Stunde später chromatographisch bestimmt und auf die 24-Stunden-Menge berechnet. Es ergab sich daraus, dass das Leberhydrolysat im Reagenzglas die Oxydation von p-Opbs fördert.

GROS und KIRNBERGER gingen dann zu den klinischen Untersuchungen über. 13 Patienten, bei denen eine Spontanaus-

scheidung von p-Opbs nachzuweisen war, erhielten über verschieden lange Zeit (bis zu 2 Monaten) täglich 5 ccm Leberhydrolysat, gelöst in 40 ccm 20 %-iger Lävulose. Bei den 13 Patienten handelte es sich ausschliesslich um Patienten mit kompensierter (5) und dekompenzierter (8) Lebercirrhose. Die Diagnose war in allen Fällen laparoskopisch gesichert. Das Ergebnis der Behandlung zeigte eine offensichtliche oxydationsfördernde Wirkung des Leberhydrolysates bei den kompensierten Lebercirrhosen. In allen Fällen verschwand die p-Opbs völlig aus dem Harn oder es waren nicht mehr messbare Spuren vorhanden. Parallel dazu ging nach Beobachtung der Autoren eine Besserung des klinischen Befundes.

Bei der dekompenzierten Lebercirrhose konnte die Ausscheidung von p-Opbs nur in einem Falle entscheidend beeinflusst werden. Dieser Patient sprach auch auf die Therapie gut an. Er schwemmte seinen Ascites aus und war voll kompensiert. Bei drei anderen Patienten wurden die Ausscheidungsmengen unter der Therapie mit Leberhydrolysat zwar reduziert, jedoch sind zwei von ihnen kurz darauf verstorben, während der Zustand des dritten Patienten gebessert werden konnte. Bei den übrigen dekompenzierten Patienten verschlechterte sich das Krankheitsbild laufend weiter.

Nach diesen Untersuchungen kamen GROS und KIRNBERGER zu dem Schluss, dass die Möglichkeit einer Beeinflussung der Spontanausscheidung von p-Opbs durch Leberhydrolysat weitgehend mit der therapeutischen Ansprechbarkeit übereinstimmt. Nach ihren Erfahrungen sind die Aussichten einer Behandlung mit Leberhydrolysat bei der kompensierten Lebercirrhose wesentlich besser als im Dekompensationsstadium.

Durch ihre in vitro-Versuche bestätigten sie die von WOODRUFF und Mitarbeiter in Untersuchungen an tierischen Leberhomogenaten beobachtete Besserung des Tyrosinabbaues durch Gaben von Leberextrakt.

2.) Der Einfluss von Leberhydrolysat auf den

Glutathiongehalt des Blutes bei Lebercirrhosen.

GROS und KIRNBERGER untersuchten sodann den Einfluss von Leberhydrolysaten auf den Glutathiongehalt des Blutes bei Lebercirrhosen mit dem Präparat PROHEPAR.

Untersucht wurden 15 Patienten mit einer laparoskopisch gesicherten Lebercirrhose. In 6 Fällen war die Cirrhose kompensiert, in 9 Fällen bestand bereits ein Dekompensationsstadium.

Die Autoren bedienten sich der jodometrischen Bestimmungsmethode von RAUSCH.

Bei den kompensierten Patienten lagen die Glutathionwerte mit einer Ausnahme in allen Fällen vor und nach der Therapie mit PROHEPAR innerhalb der Norm. In 4 Fällen konnten keine Veränderungen des Glutathionspiegels beobachtet werden, während es in 1 Fall zu einem eindeutigen Ansteigen kam. In einem weiteren Fall, in dem das Glutathion zunächst erhöht war, konnte ein Absinken auf die Norm verzeichnet werden.

Grundsätzlich anders verhielten sich die Fälle mit de-kompensierter Lebercirrhose. Hier waren die Blutglutathionwerte eindeutig erniedrigt. Durch die Behandlung mit PROHEPAR gelang es mehrfach, dieses Glutathiondefizit auszugleichen. Unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs dürfte dies für eine Verbesserung der Stoffwechsellage sprechen.

C. Experimenteller Teil

Nach Schilderung der Untersuchungen von GROS und KIRNBERGER über die Wirkung von Leberhydrolysat bei Lebercirrhosen soll nun im experimentellen Teil dieser Arbeit der Einfluss von Milzhydrolysaten auf die Spontanausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Harn und den Glutathionspiegel im Blut beobachtet werden.

Die Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Harn und des Glutathionspiegels im Blut werden auf den folgenden Seiten beschrieben.

I. Die Methodik

a) Bestimmung der p-Oxyphenylbrenztraubensäure mittels der Diazo-Reaktion nach FELIX und LEONHARDI.

Die Diazo-Reaktion wurde in der von FELIX und LEONHARDI und in der von LEONHARDI, v.GLASENAPP und FELIX beschriebenen Form angewandt. 1 ccm des 24-Stunden-Harnes wurde mit bidestilliertem Wasser auf 5 ccm verdünnt und im Eisschrank bei 0 ° C eine Stunde aufbewahrt. Der Harn wurde sodann mit einigen Tropfen einer eisgekühlten Lösung von Echtrotsalz 3 GL (4-Chlor-2-Nitroanilin) versetzt, bis sich die zu untersuchende Flüssigkeit bei der Tüpfeltitration gegen H-Säure (1-Amino-naphtol-(8)-Disulfonsäure (3,6) violett gefärbt hat, als Zeichen des Vorhandenseins von überschüssigem Echtrotsalz. Der so behandelte Harn wurde nochmals eine halbe Stunde in den Eisschrank gestellt, worauf sich eine Wiederholungsprüfung auf überschüssiges Echtrotsalz anschloss. War die Tüpfeltitration jetzt negativ, so wurde nochmals bis zum Auftreten der violetten Färbung Echtrotsalz zugegeben. Eine Viertelstunde später erfolgte eine zweimalige Extraktion mit peroxydfreiem aber wasserhaltigem Äther. Der Ätherextrakt wurde mit Natriumsulfat getrocknet und sofort an einer nach BROCKMANN standardisierten Aluminiumoxydsäule chromatographisch abgetrennt, da im Harn noch andere

Substanzen auftreten, die ebenfalls gefärbte Diazoverbindungen mit Echtrotsalz 3 GL geben. Es wurde zur Chromatographie ein zweiteiliges Glasrohr verwendet, dessen oberer und unterer Anteil durch Glasschliff verbunden sind. Das Glasrohr wird auf eine Saugflasche montiert, und unter scharfem Absaugen wird das Aluminiumoxyd portionsweise bis ungefähr 5 cm unter den oberen Rand der Säule eingefüllt. Der untere Teil der Säule wurde durch einen Wattebausch abgeschlossen. Zur Chromatographierung wird das Aluminiumoxyd mit Äther angefeuchtet. Daraufhin gibt man die ätherische Farblösung auf die Säule, wäscht mit Äther nach bis der rote Farbstoff vollständig unter dem Schliff sichtbar ist. Der obere Teil der Säule wird dann abgenommen und die im unteren Teil liegende Farbzone mit Chloroform auseinander gewaschen. Während die dunkelrote Farbzone der p-Oxyphenylbrenztraubensäure an der gleichen Stelle bleibt, gehen die anderen Zonen unter Einwirkung des Chloroforms herunter. Die p-Oxyphenylbrenztraubensäure wird nunmehr aus der Säule herausgenommen und mit 20 ccm Essigester, dem pro ccm ein Tropfen Eisessig hinzugegeben wurde, eluiert. Die Ablesung erfolgt im Stufenphotometer bei Filter S 47 gegen Essigester. Mit der Extinktion wurde dann anhand einer mit bekannten Testacidmengen aufgestellten Eichkurve die Gesamtausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure, berechnet auf den 24-Stunden-Harn bestimmt.

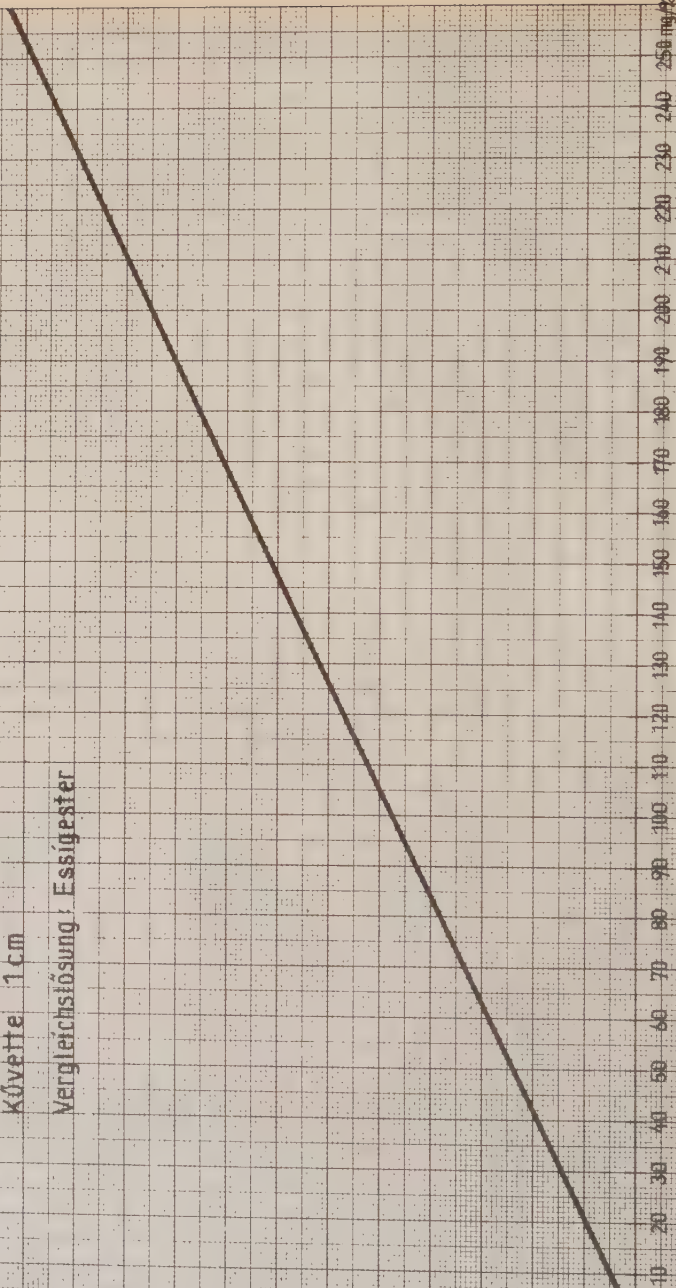
Eichkurve für die Diazo - Reaktion

Filter S 47

Küvette 1 cm

Vergleichslösung: Essigsäure

0,80
0,75
0,70
0,65
0,60
0,55
0,50
0,45
0,40
0,35
0,30
0,25
0,20
0,15
0,10
0,05



b) Die Glutathionbestimmung im Blut.

Zu 15 ccm aqua destillata werden genau 3 ccm Venenblut gegeben. Die Mischung bleibt mindestens fünf Minuten zur Haemolyse stehen. Dann werden als Eiweissfällungsmittel 7 ccm einer 6 %-igen Sulfosalicylsäure oder 12 ccm einer 5 %-igen Metaphosphorsäure zugegeben. Bis zur vollständigen Mischung wird dann öfters geschüttelt und anschliessend filtriert. Das Filtrat wird im Eisschrank vorgekühlt. Je 5 ccm des eisgekühlten Filtrates werden dann mit 0,5 ccm einer 4 %-igen Kaliumjodidlösung und 10 Tropfen einer 1 %-igen Stärkelösung versetzt und anschliessend mit einer n/1000 Kaliumjodatlösung bis zum Auftreten einer Blaufärbung titriert.

Berechnung :

1 ccm n/1000 KJO_3 entspricht 0,307 mg Glutathion.

$$\underline{0,307 \times C \times F = \text{mg\% Glutathion}}$$

C = verbrauchte ccm n/1000 KJO_3 .

F = Faktor, der angibt, wie oft die im titrierten Filtratanteil vorhandene Blutmenge in 100 ccm Blut enthalten ist. Der Faktor beträgt 166,7 für Sulfosalicylsäure, für Metaphosphorsäure = 200.

$0,307 \times F$ für Metaphosphorsäure = 61,4

$0,307 \times F$ für Sulfosalicylsäure 51,1769.

Beispiel :

- 1.) Sind bis zum Eintreten einer Blaufärbung bei der Titration 2,8 ccm n/1000 KJO_3 verbraucht worden, so errechnet sich der Glutathionwert wie folgt :
- $$0,307 \times F \text{ (für Sulfosalicylsäure)} = 0,307 \times 51,1769$$
- $$= 15,71$$
- $$0,307 \times F \times C \text{ (2,8 ccm n/1000 } \text{KJO}_3) = 15,71 \times 2,8$$
- $$= 43,99.$$
- Dann ist 43,99 der Wert des Glutathions in mg%.

- 2.) oder es wurden

0,8 ccm n/1000 KJO_3 verbraucht.

$0,307 \times 0,8 \times 166,7 = 40,93 \text{ mg\% Glutathion.}$

Die Normalwerte des Glutathions liegen zwischen 30 und 40 mg%. Die Fehlerbreite beträgt $\pm 2,394$.

II. Experimentelle Ergebnisse

II. Experimentelle Ergebnisse

a) Die Einwirkung von PROSPLEN auf den p-Oxy-phenylbrenztraubensäuregehalt im Harn Leberkranker in vitro.

Vor der Behandlung der Patienten mit Milzhydrolysat interessierte die Wirkung von PROSPLEN auf den p-Oxyphenylbrenztraubensäuregehalt des Urins bei chronischen Leberkranken in vitro.

10 ccm Urin wurden 2 ccm PROSPLEN zugesetzt. Nach einer Einwirkung von einer Stunde kam es nach der eben beschriebenen Untersuchungsmethode nach FELIX und LEONHARDI zu folgenden Ergebnissen:

Untersucht wurden 59 Fälle, in denen ausnahmslos eine Spontanausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Harn nachzuweisen war.

Davon verschwand in 7 Fällen die p-Oxyphenylbrenztraubensäure völlig aus dem Harn, in weiteren 7 waren nur noch Spuren nachweisbar.

In den übrigen Fällen sieht die Verminderung an p-Oxyphenylbrenztraubensäure prozentual wie folgt aus:

In 4 Fällen konnte eine Verminderung um Werte zwischen 70 und 80 % erzielt werden.

In 5	"	lagen die Werte zwischen 60 und 70 %
" 13	"	" 50 und 60 %
" 7	"	" 40 und 50 %
" 9	"	" 30 und 40 %
" 6	"	" 20 und 30 %

und in 1 Fall unter 20 % (17 %).

Die Einwirkung von PROSPLEN auf den p-Oxyphenyl-
brenztraubensäuregehalt im Harn Leberkranker
in vitro.

Lfd.Nr.	Pat.	ohne PROSPLEN	mit PROSPLEN
1.)	Am.	213 mg	87 mg
2.)	Zi.	78 "	42 "
3.)	Me.	60 "	22 "
4.)	We.	21 "	7 "
5.)	Ba.	28 "	16 "
6.)	G.	60 "	50 "
7.)	Z.	60 "	30 "
8.)	Ki.	97 "	67 "
9.)	W.	32 "	15 "
10.)	Sch.	62 "	33 "
11.)	Kr.	40 "	20 "
12.)	Sche.	47 "	26 "
13.)	Schu.	27 "	Ø
14.)	Ko.	30 "	14 "
15.)	L.	25 "	17 "
16.)	Le.	16 "	Ø
17.)	N.	24 "	11 "
18.)	Ne.	32 "	14 "
19.)	Ro.	30 "	21 "
20.)	La.	57 "	36 "
21.)	De.	22 "	11 "
22.)	Wi.	18 "	10 "
23.)	Kra.	128 "	85 "
24.)	Wa.	16 "	Ø
25.)	Kl.	15 "	11 "
26.)	Bi.	97 "	69 "
27.)	Ra.	36 "	26 "
28.)	S.	9 "	Ø
29.)	Fe.	17 "	Spuren
30.)	M.	56 "	17 "
31.)	Fr.	29 "	Spuren
32.)	Ke.	68 "	26 "
33.)	V.	91 "	72 "

lfd.Nr.	Pat.	ohne PROSPLEN	mit PROSPLEN
34.)	Al.	41 mg	18 mg
35.)	Br.	12 "	Spuren
36.)	Kro.	122 "	66 "
37.)	Ri.	22 "	Ø
38.)	Bl.	23 "	Spuren
39.)	Fl.	44 "	13 "
40.)	Ku.	12 "	Ø
41.)	Au.	22 "	10 "
42.)	Lo.	67 "	32 "
43.)	Fr.	7 "	Spuren
44.)	Ma.	88 "	38 "
45.)	Ga.	25 "	11 "
46.)	K.	60 "	42 "
47.)	Di.	32 "	15 "
48.)	Ha.	10	Spuren
49.)	R.	98 "	64 "
50.)	Bo.	18 "	7 "
51.)	Lu.	30 "	11 "
52.)	Kn.	12 "	8 "
53.)	B.	24 "	13 "
54.)	Sa.	15 "	Spuren
55.)	Gr.	68 "	44 "
56.)	P.	72 "	50 "
57.)	Ko.	25 "	7 "
58.)	Mi.	33 "	10 "
59.)	Wal.	17 "	Ø

b) Der Einfluss von Milzhydrolysat auf die Ausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Harn bei kompensierten Lebercirrhosen.

Bei den nun folgenden klinischen Untersuchungen handelt es sich ausschliesslich um laparoskopisch gesicherte Lebercirrhosen. Die Zahl der behandelten und beobachteten Patienten ist erheblich grösser als die 16 hier beschriebenen Fälle. Wegen vorzeitiger Entlassung oder Verlegung konnten die Untersuchungen bei vielen Patienten nicht zu Ende geführt werden, so dass die Beobachtung einer so kurzfristigen Behandlung für eine Auswertung untauglich war.

Den Patienten wurde über verschieden lange Zeit täglich 5 ccm HEPASPLEN (IFAH, Hamburg) in 20 ccm 20 %-iger Lävulose i. v. injiziert. Bei dem Präparat HEPASPLEN handelt es sich um ein Milzhydrolysat mit Beimischung von Leberhydrolysat im Verhältnis 4 : 1.

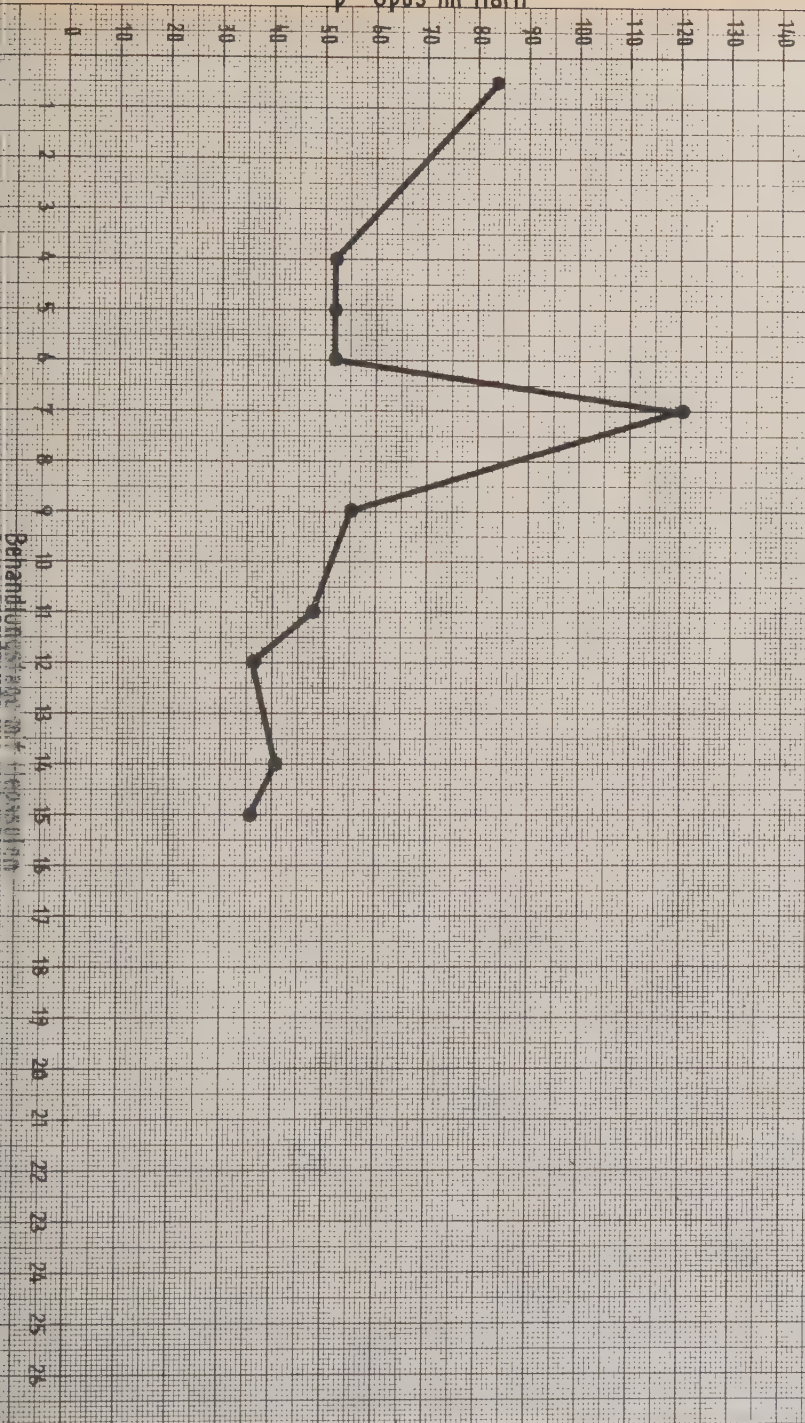
Bei den laufenden Untersuchungen der Ausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure kam es zu folgenden Ergebnissen :

Die Ausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure bei kompensierten Leber-
cirrrosen während der Behandlung mit HEPASPLEN.

[illegible]

Lfd.-Nr. 1 Pat. Ot. Lebercirrhose

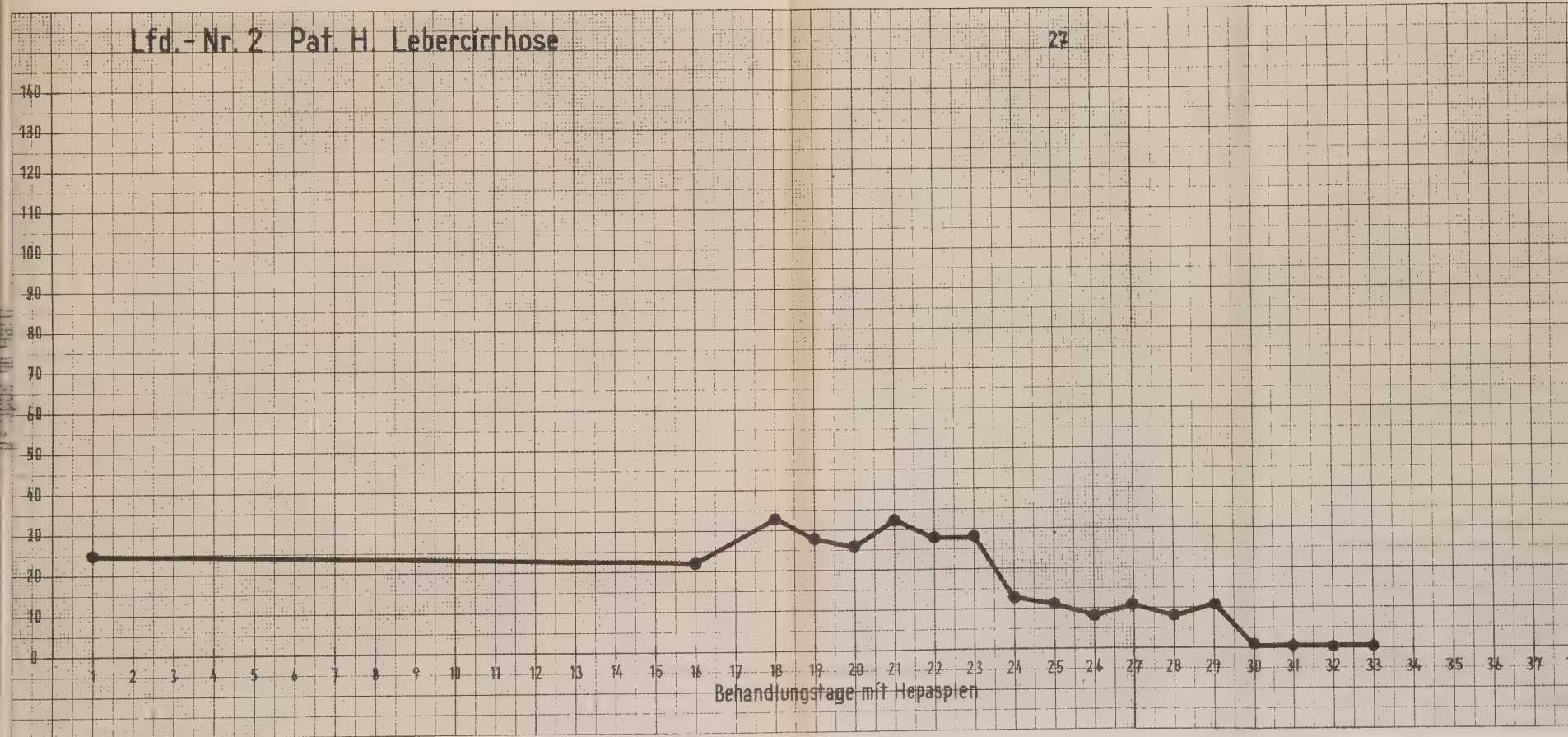
p - Opbs im Harn



Behandlung mit Leberöl

Lfd.-Nr. 2 Pat. H. Lebercirrhose

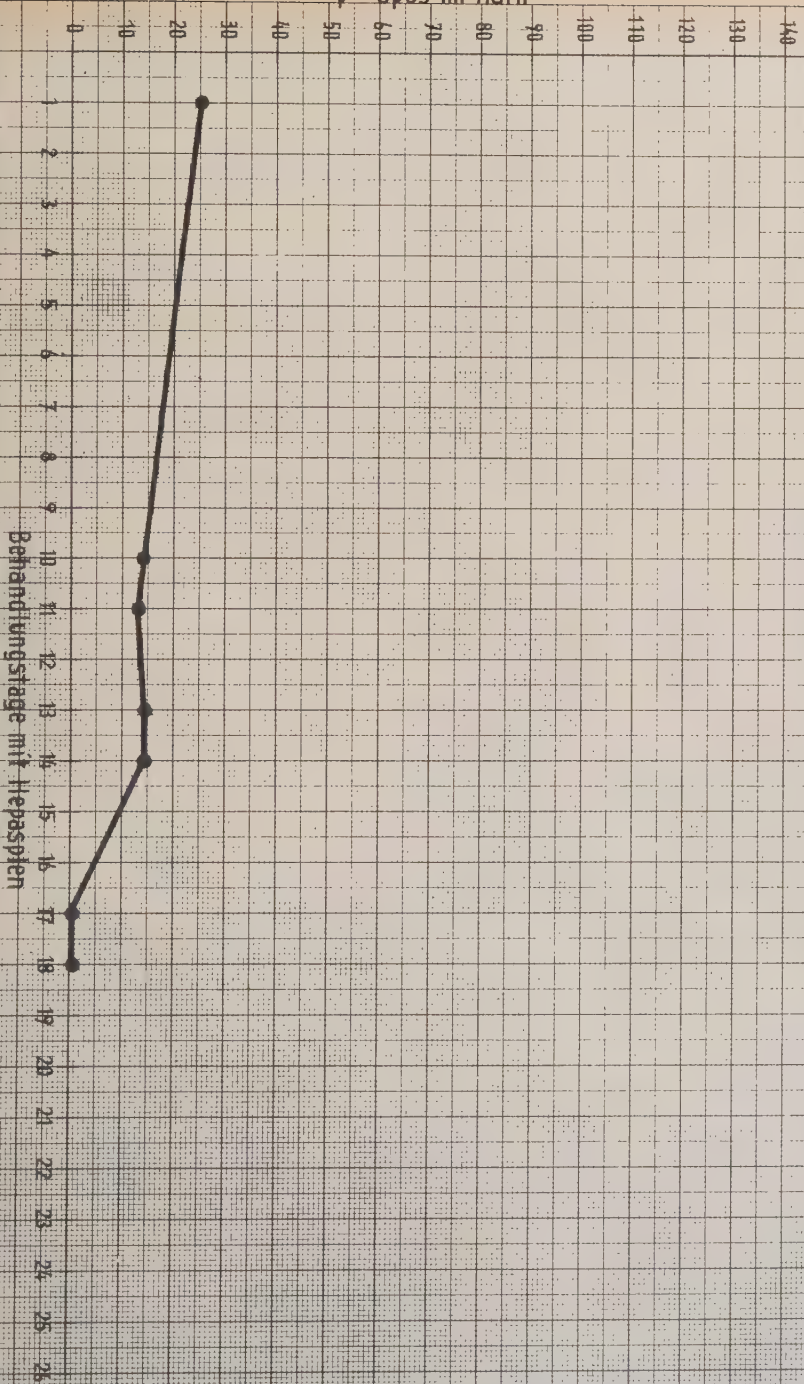
27



Lfd.-Nr. 3 Pat. Gr. Lebercirrhose

28

p - Opbs im Harn

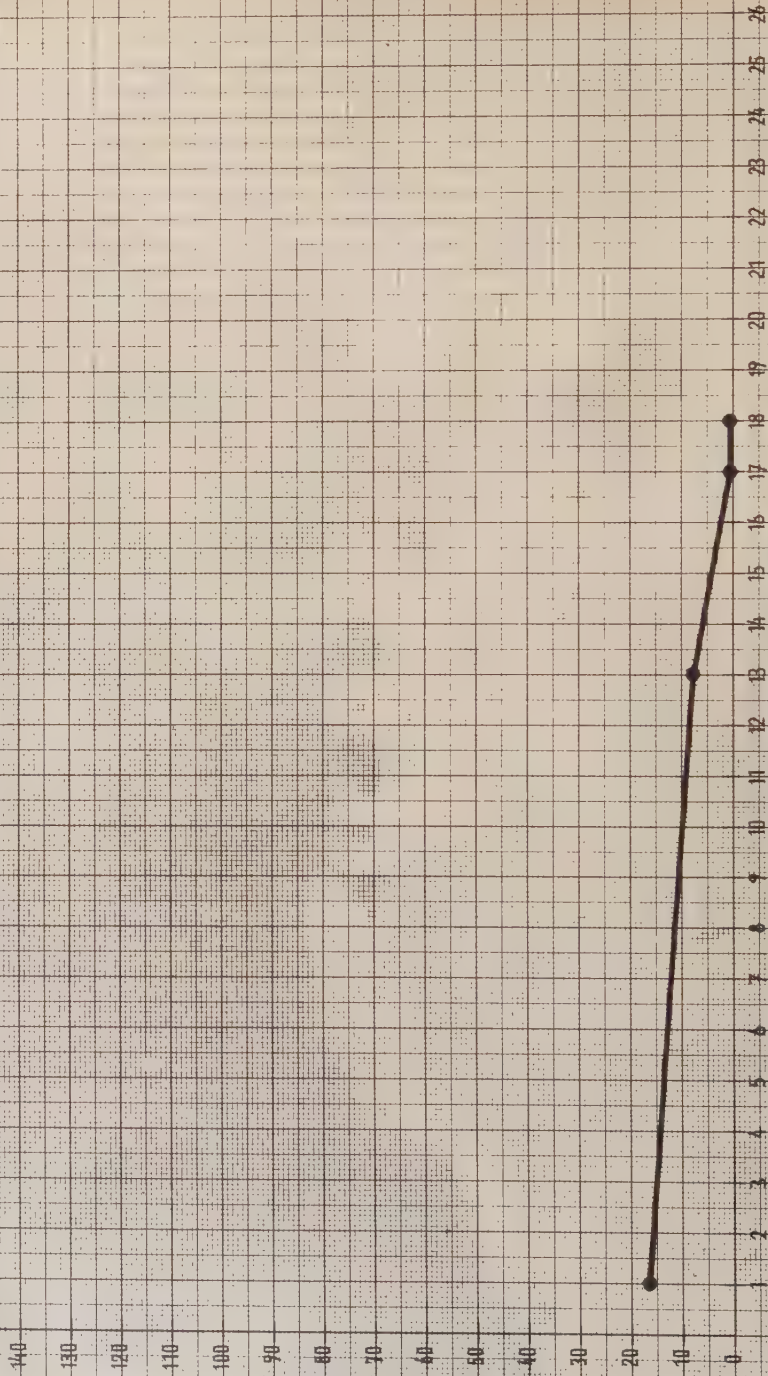


Lfd. - Nr. 4 Pat. Ko. Lebercirrhose

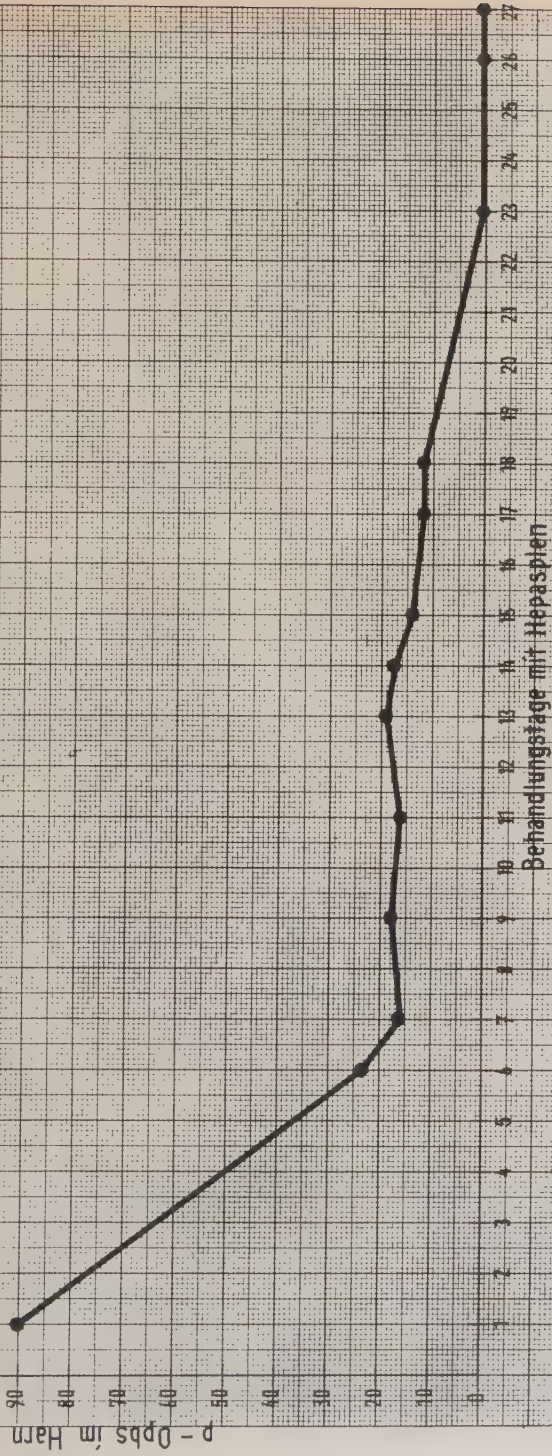
29

p - Opbs im Harn

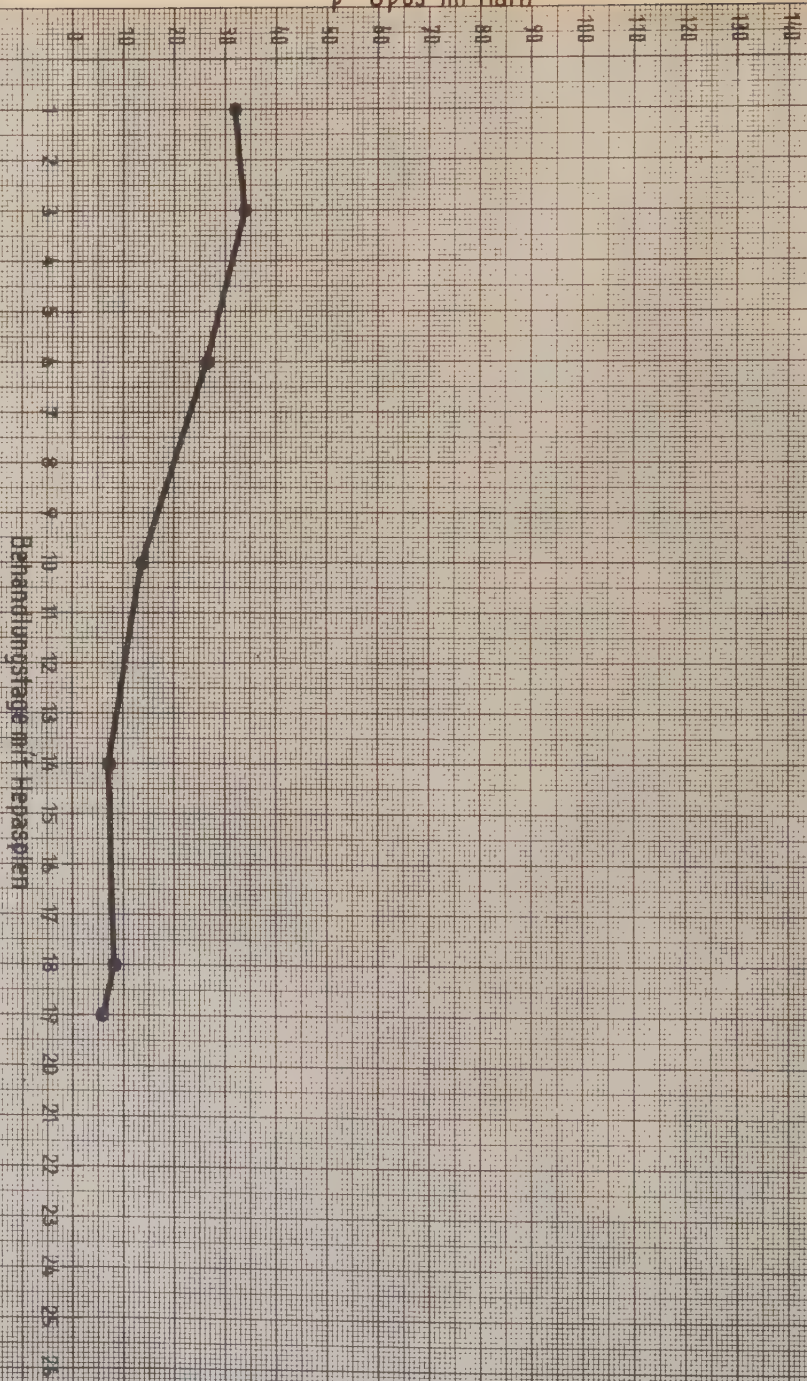
Behandlungstage mit Hexasplen



p - Dps im Harn

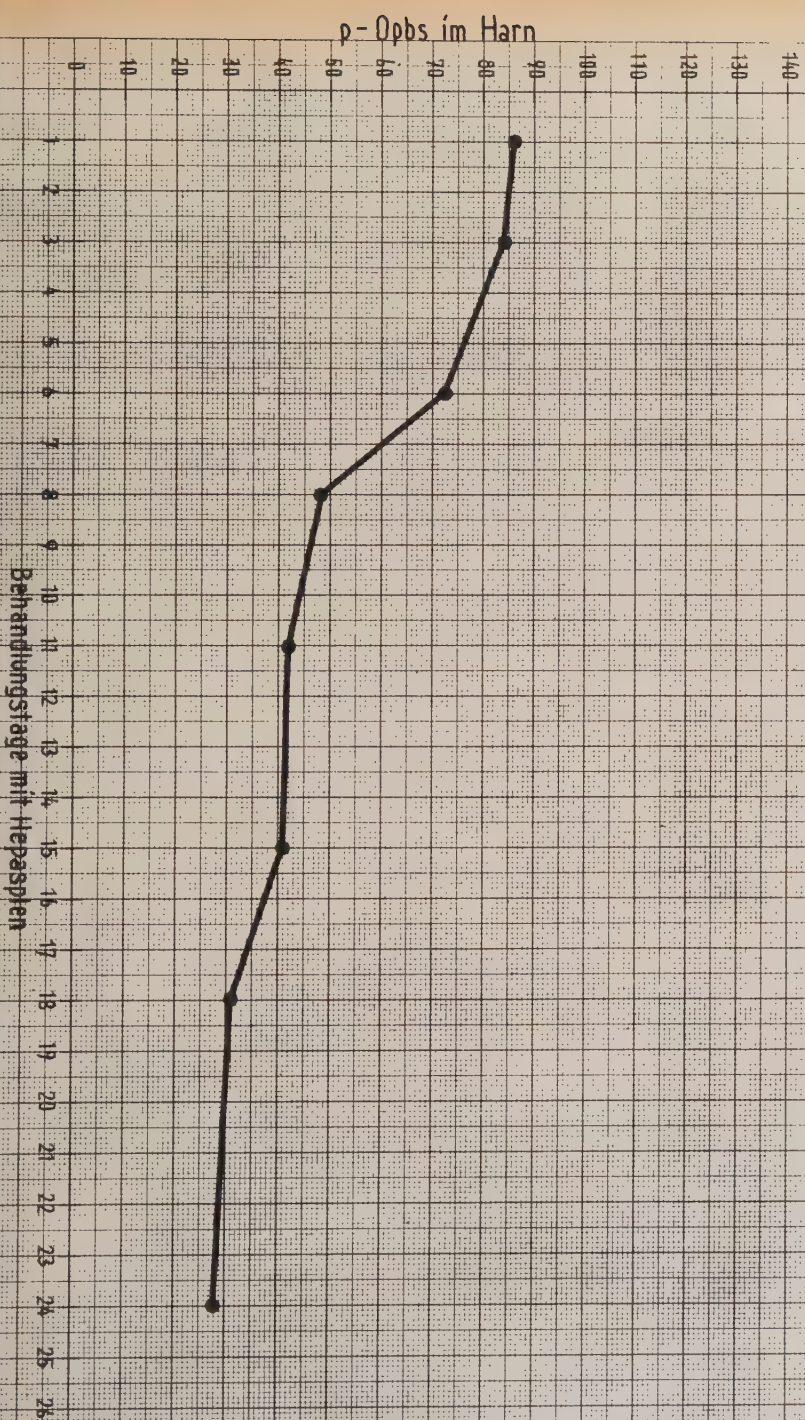


p - Opbs im Harn



Lfd.-Nr. 7 Pat. V. Lebercirrhose

32



140

130

120

110

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

p-Ops im Harn

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

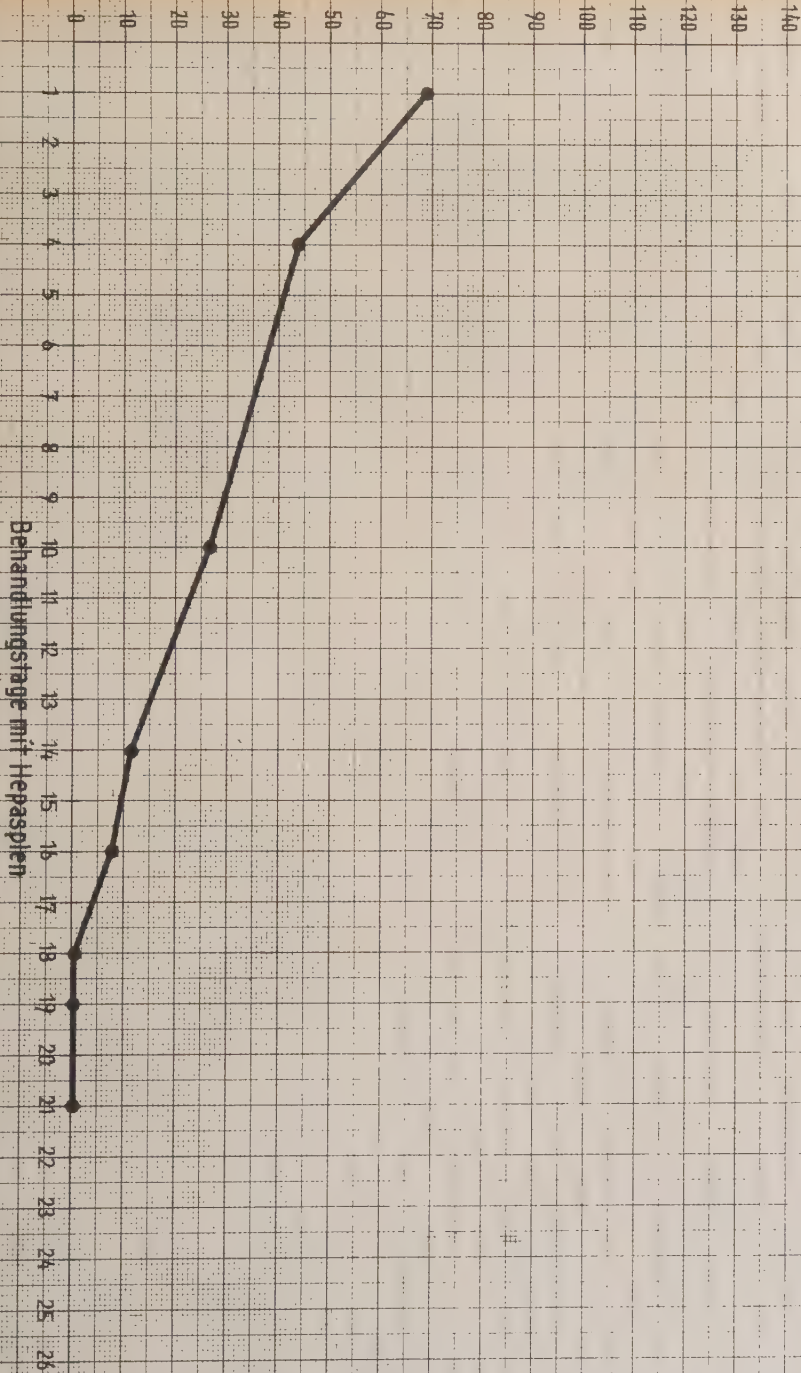
27

Behandlungstage mit Hepaspien

Lfd.-Nr. 9 Pat. F. Lebercirrhose

34

p - Qpps im Harn



140

130

120

110

100

90

80

70

60

50

40

30

20

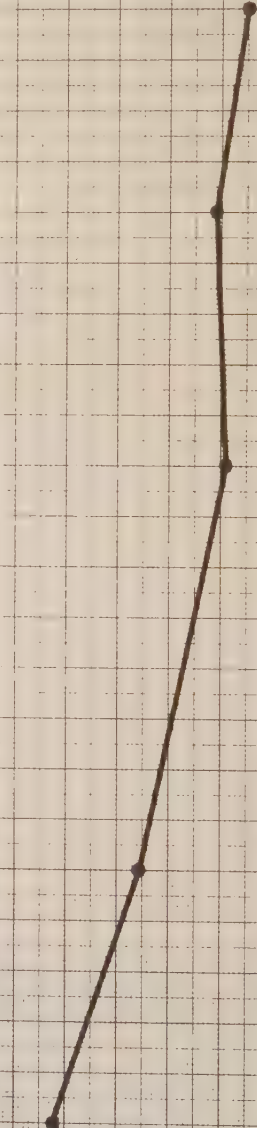
10

0

p - Opbs im Harn

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26

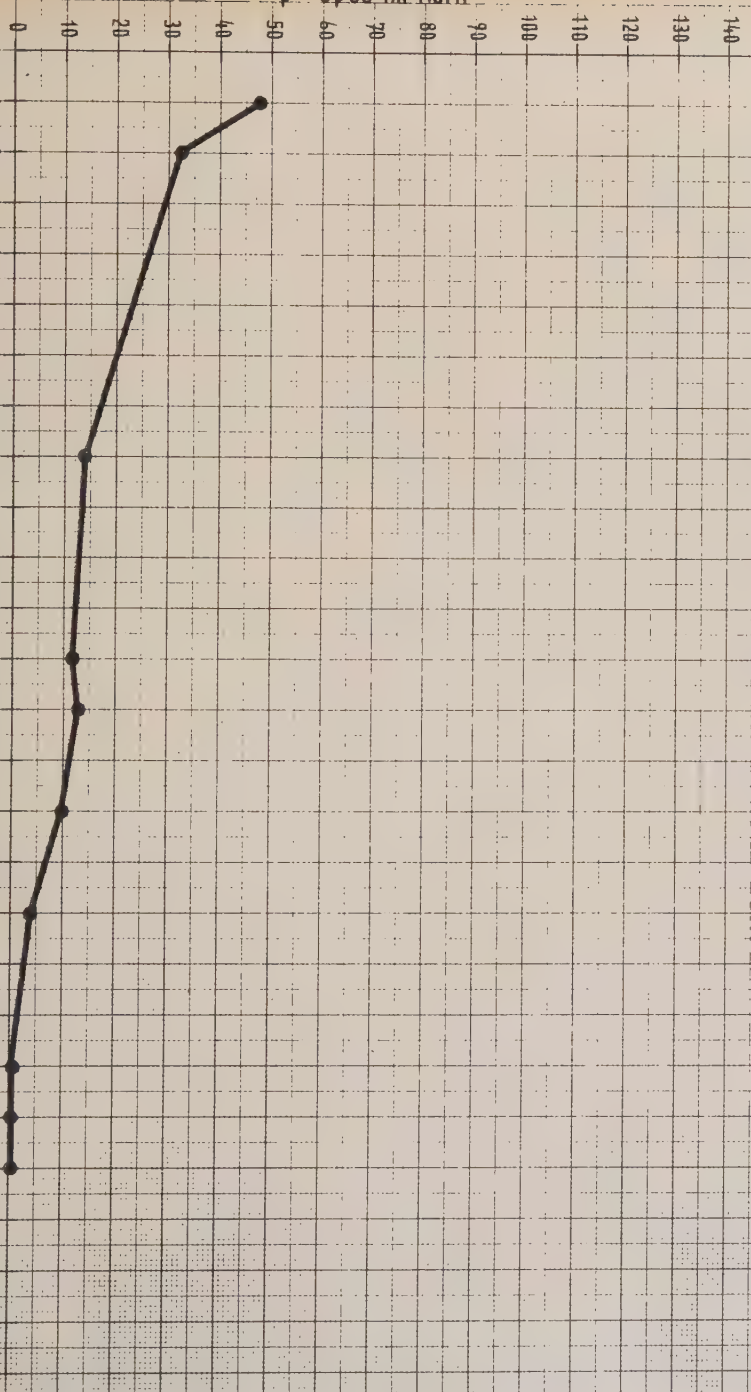
Behandlungstage mit Hepasplen



Lfd.-Nr. 11 Pat. Schw. Lebercirrhose

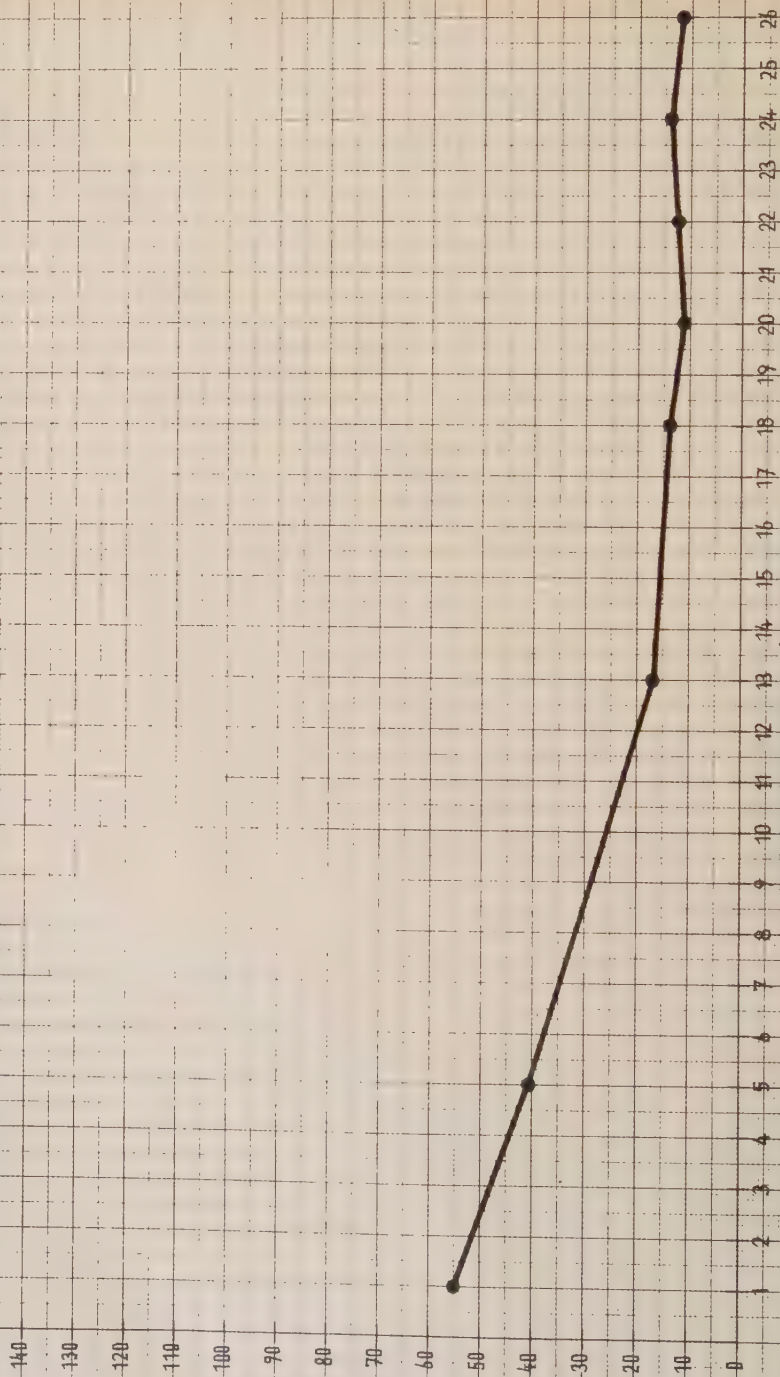
p - Opbs im Harn

Behandlungstage mit Hepasplen

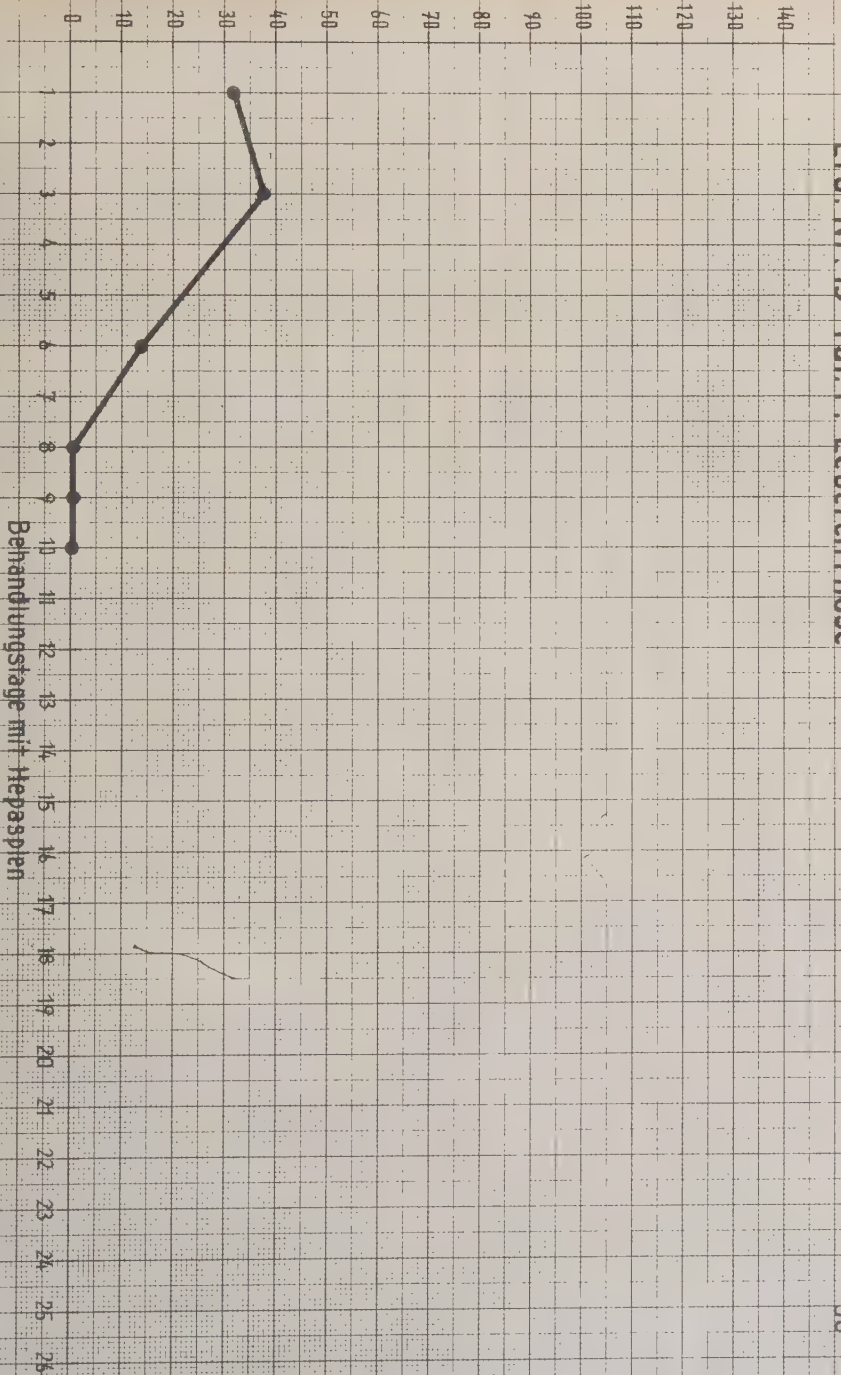


p - Dpbs im Harn

Behandlungstage mit Hepasplen



p - Opbs im Harn



140

130

120

110

100

90

80

70

60

50

40

30

20

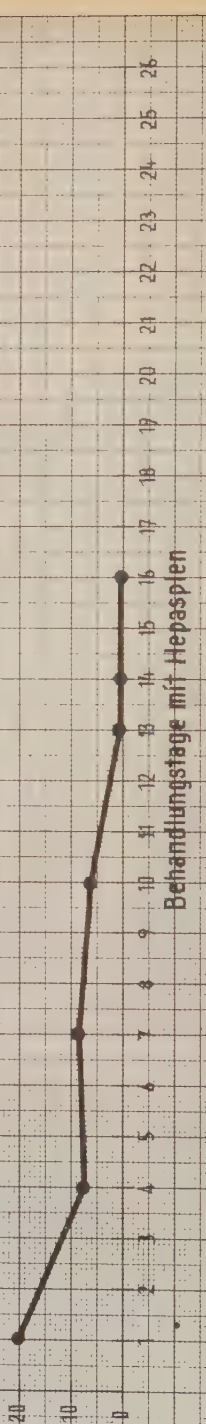
10

0

p - Opbs im Harn

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26

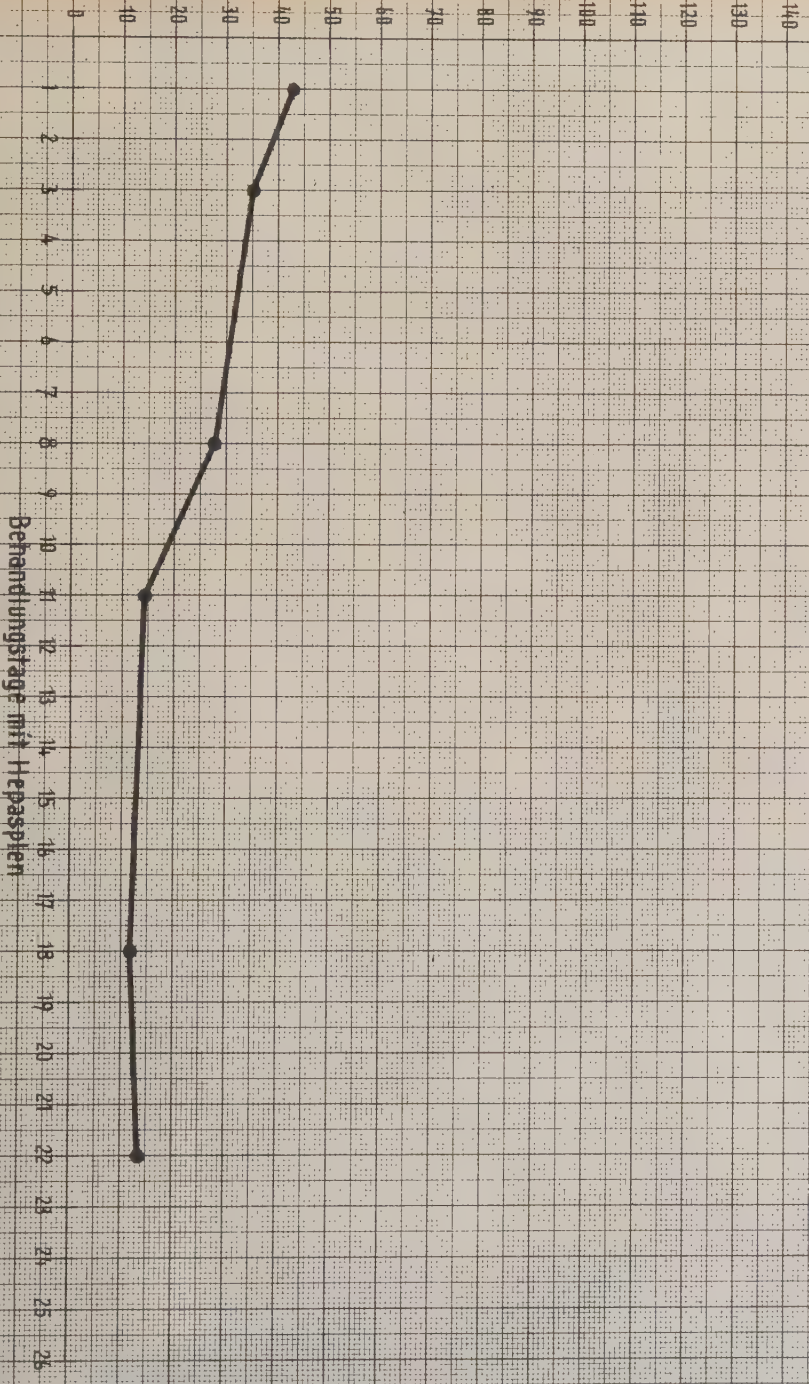
Behandlungstage mit Hepaspien



Lfd - Nr 15 Pat K. Lebercirrhose

40

p - Opbs im Harn

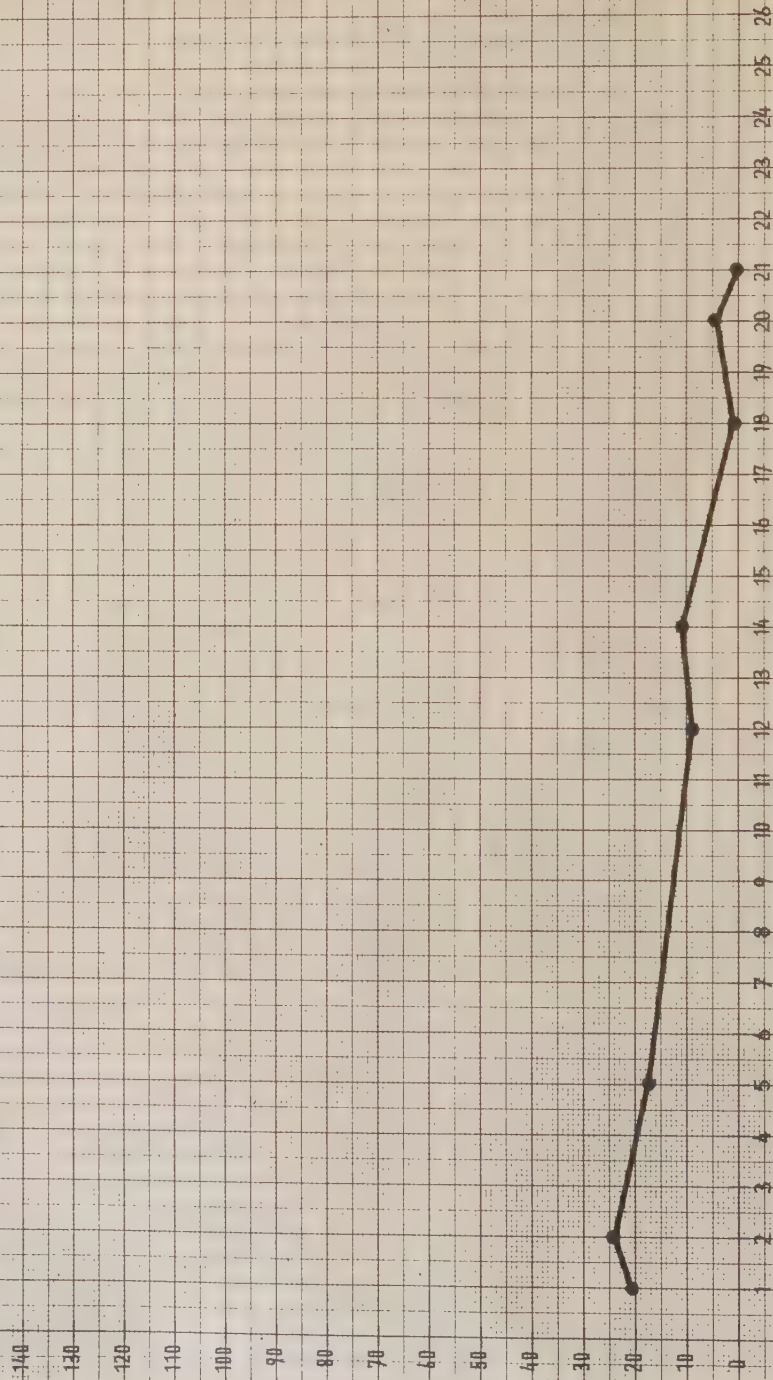


Lfd - Nr. 16 Pat. Sche. Lebercirrhose

41

p - Opbs im Harn

Behandlungstage mit Hepasplen



c) Der Einfluss von Milzhydrolysat (HEPASPLEN)
auf den Glutathionspiegel des Blutes bei
kompensierten Lebercirrhosen.

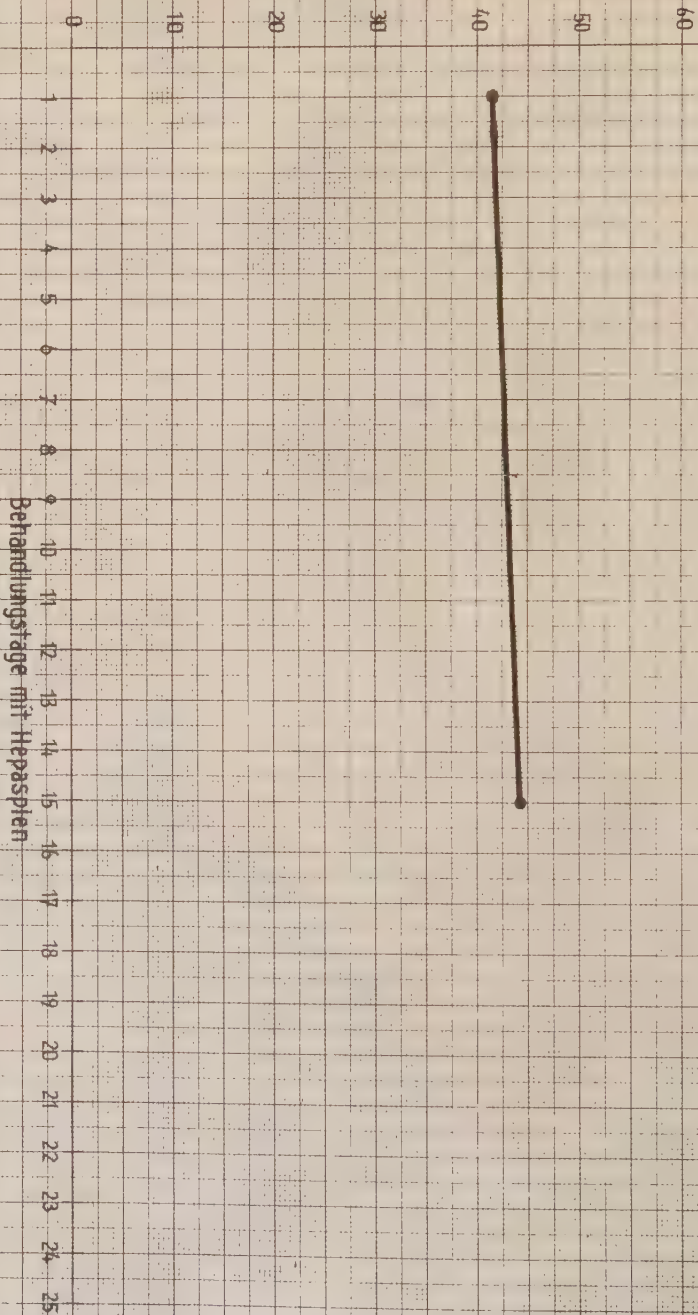
Bei den nun folgenden Untersuchungen über den Einfluss von Milzhydrolysat (HEPASPLEN) auf den Glutathiongehalt des Blutes bei Lebercirrhosen wurden 14 Patienten behandelt und beobachtet. Es handelt sich ausschliesslich um laparoskopisch nachgewiesene kompensierte Lebercirrhosen. Die Untersuchungen des Blutglutathionspiegels ergaben vor und nach der Behandlung mit HEPASPLEN :

<u>lfd.Nr.</u>	<u>Pat.</u>	<u>vor der Behandlg.</u>	<u>nach der Behandlg.</u>	<u>Tag</u>
1.)	Ot.	41,4 mg%	44,0 mg%	15.Tag
2.)	Hü.	46,7 "	44,3 "	25. "
3.)	Gr.	35,6 "	41,2 "	8. "
4.)	Sp.	35,0 "	40,4 "	13. "
5.)	Sch.	55,9 "	44,2 "	22. "
6.)	Ko.	55,3 "	43,0 "	14. "
7.)	W.	33,2 "	40,2 "	16. "
8.)	V.	38,1 "	42,7 "	17. "
9.)	Ra.	40,7 "	44,2 "	16. "
10.)	Schw.	41,3 "	42,1 "	15. "
11.)	Wa.	47,0 "	45,7 "	16. "
12.)	K.	39,9 "	41,2 "	18. "
13.)	J.	36,6 "	40,9 "	18. "
14.)	D.	40,8 "	41,4 "	15. "

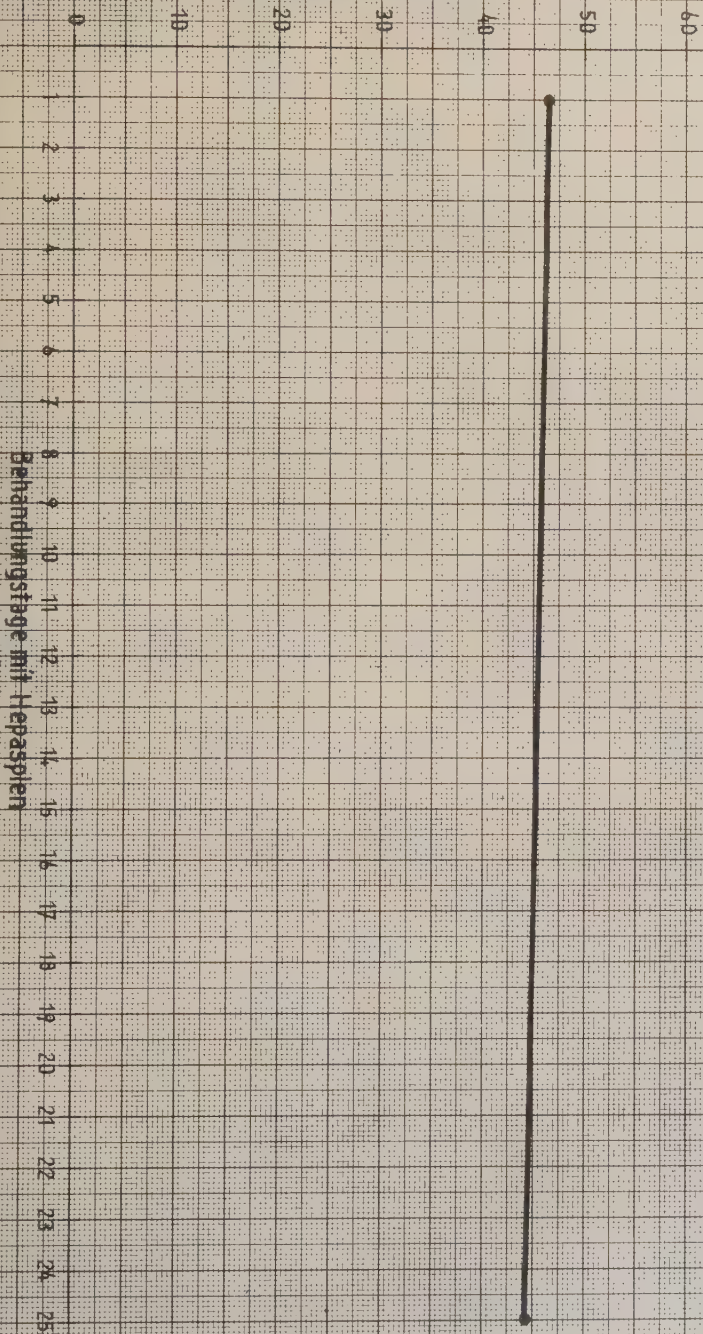
Lfd.-Nr. 1 Pat. Ot. Lebercirrhose

43

Glutathionspiegel im Blut



Glutathionspiegel im Blut



Lfd.-Nr. 3 Pat.Gr. Lebercirrhose

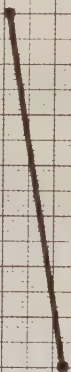
45

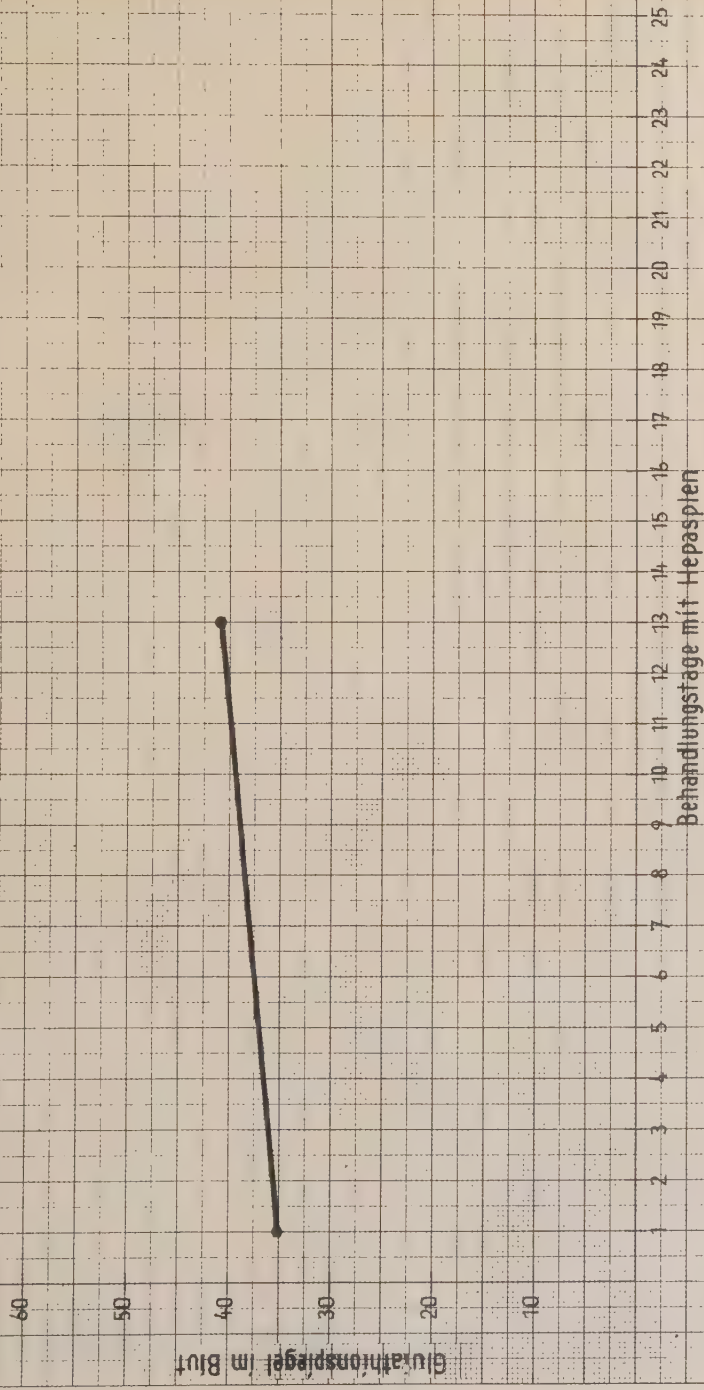
Glutathionspiegel im Blut

60
50
40
30
20
10
0

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25

Behandlungstage mit Hepasplen

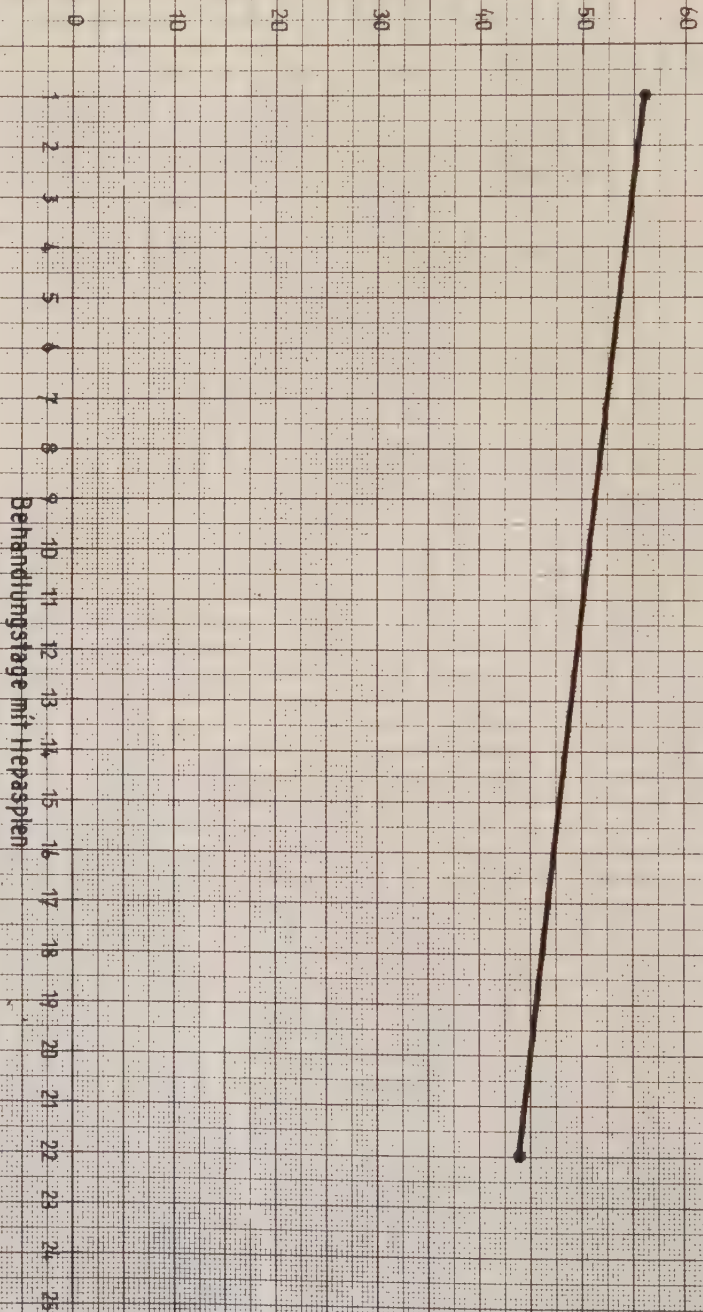


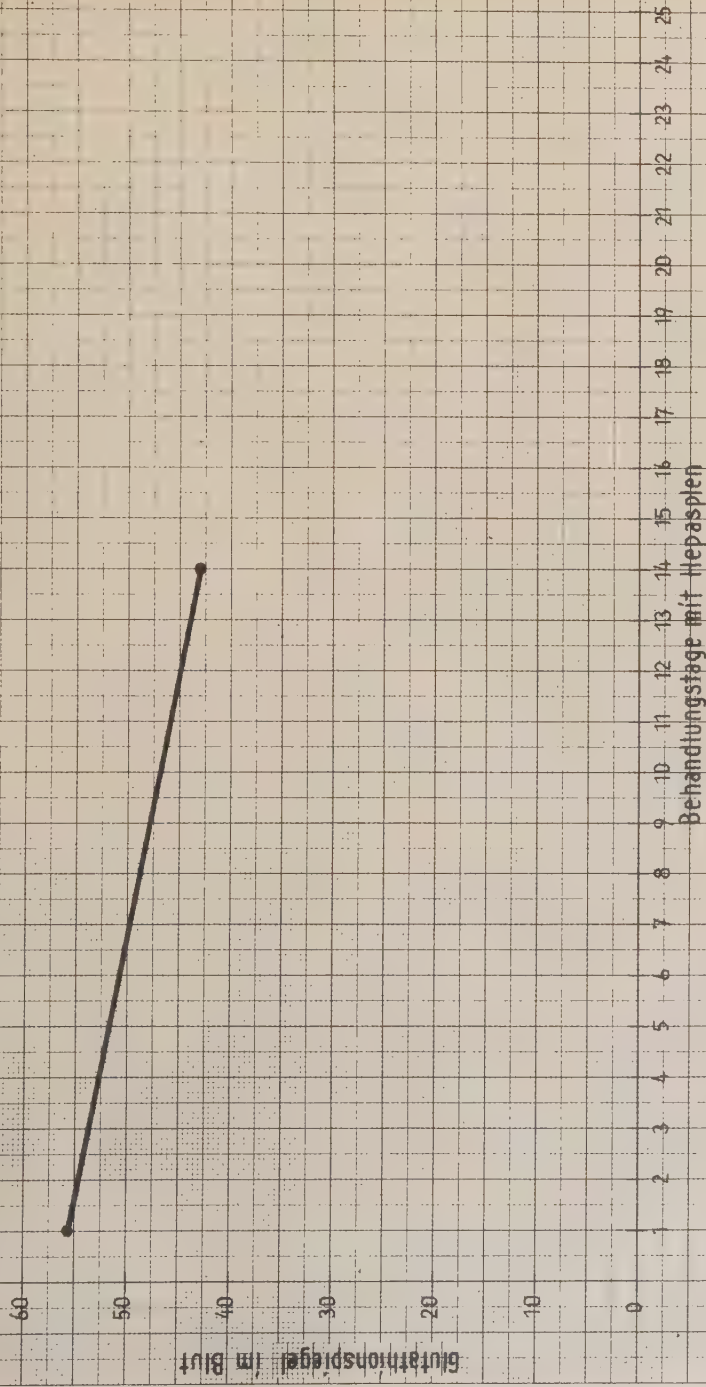


Lfd. - Nr. 5 Pat. Sch. Lebercirrhose

67

Glutathionspiegel im Blut

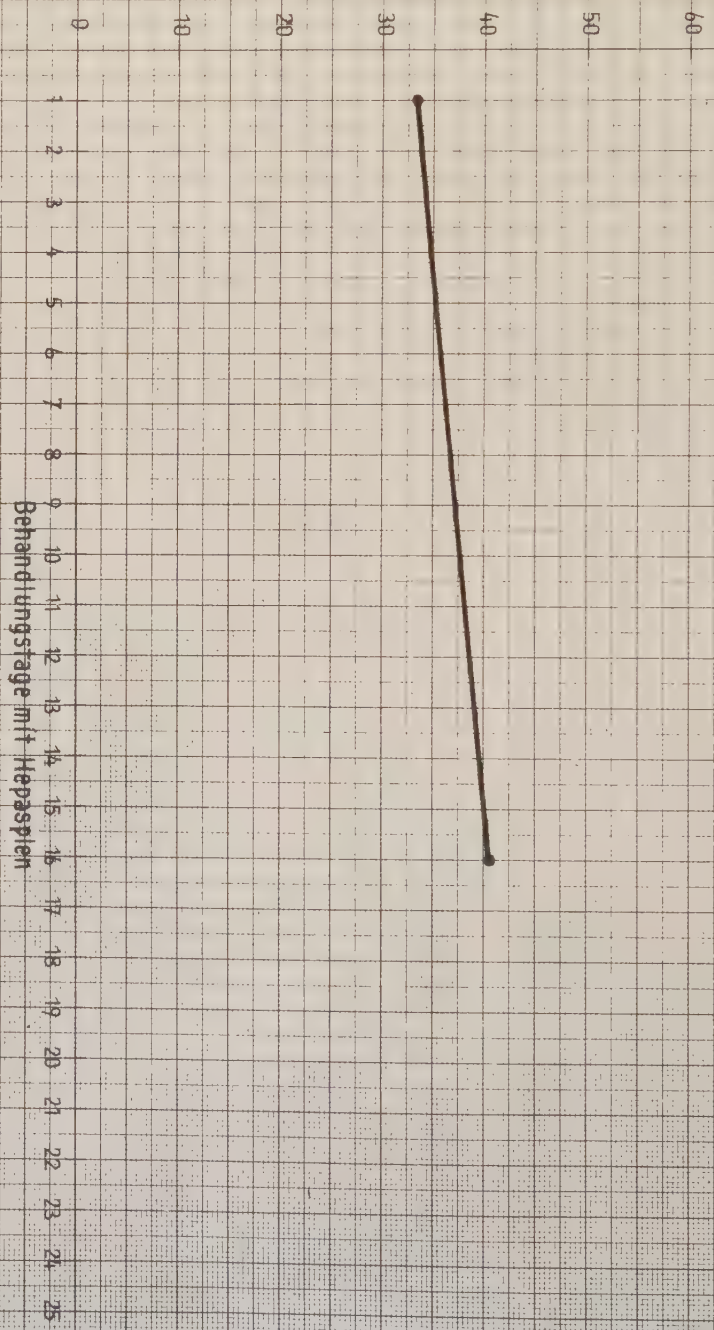


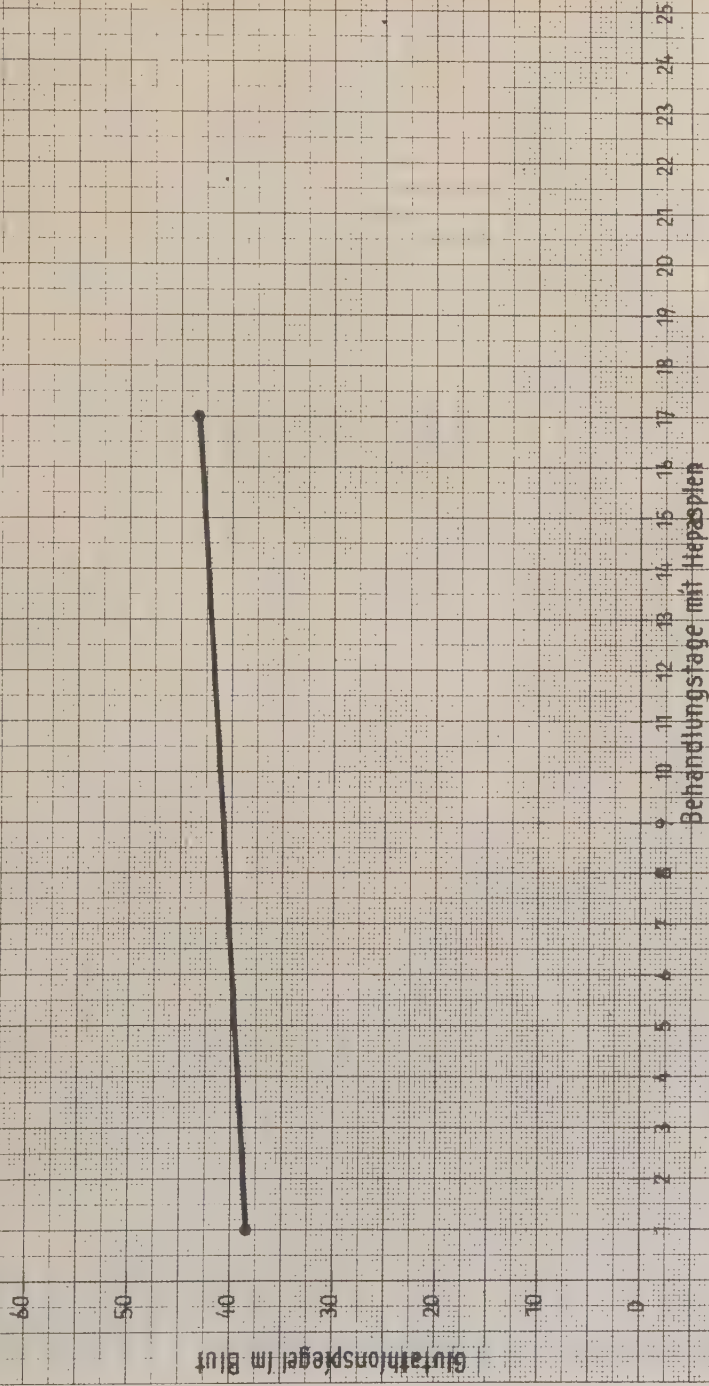


Lfd.-Nr. 7 Pat. W. Lebercirrhose

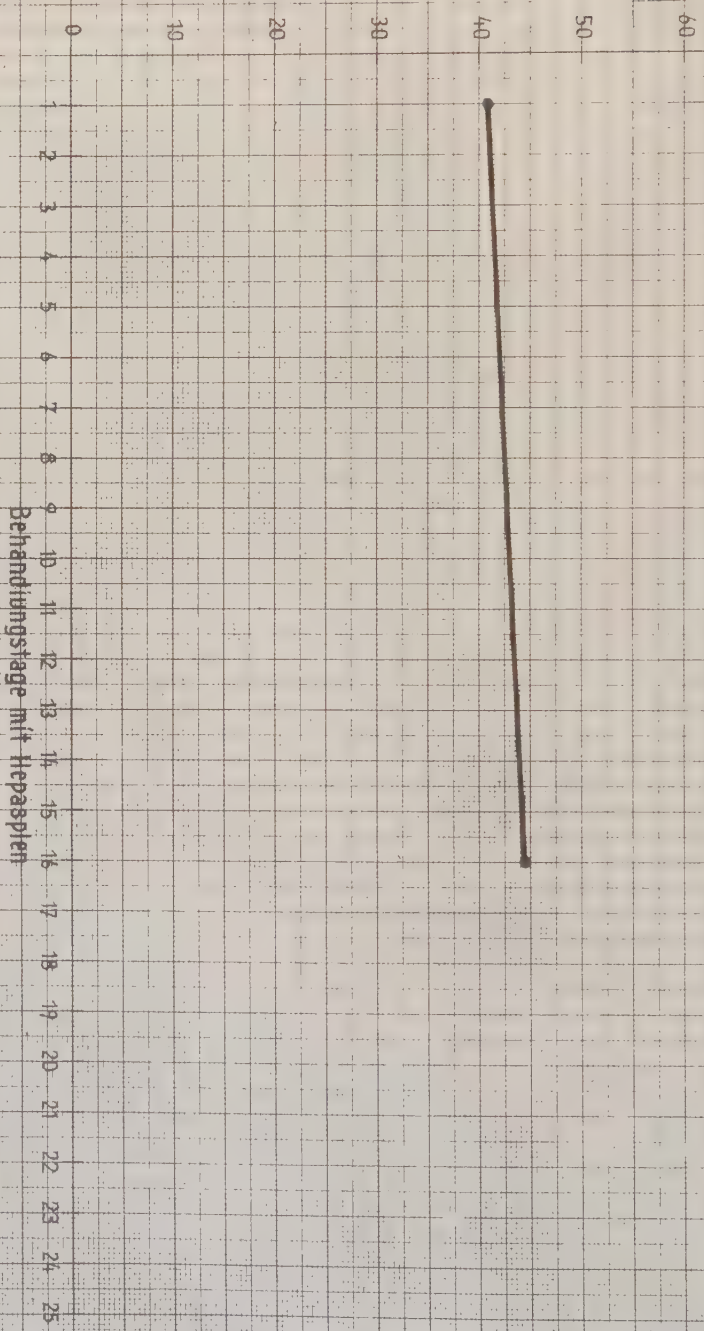
49

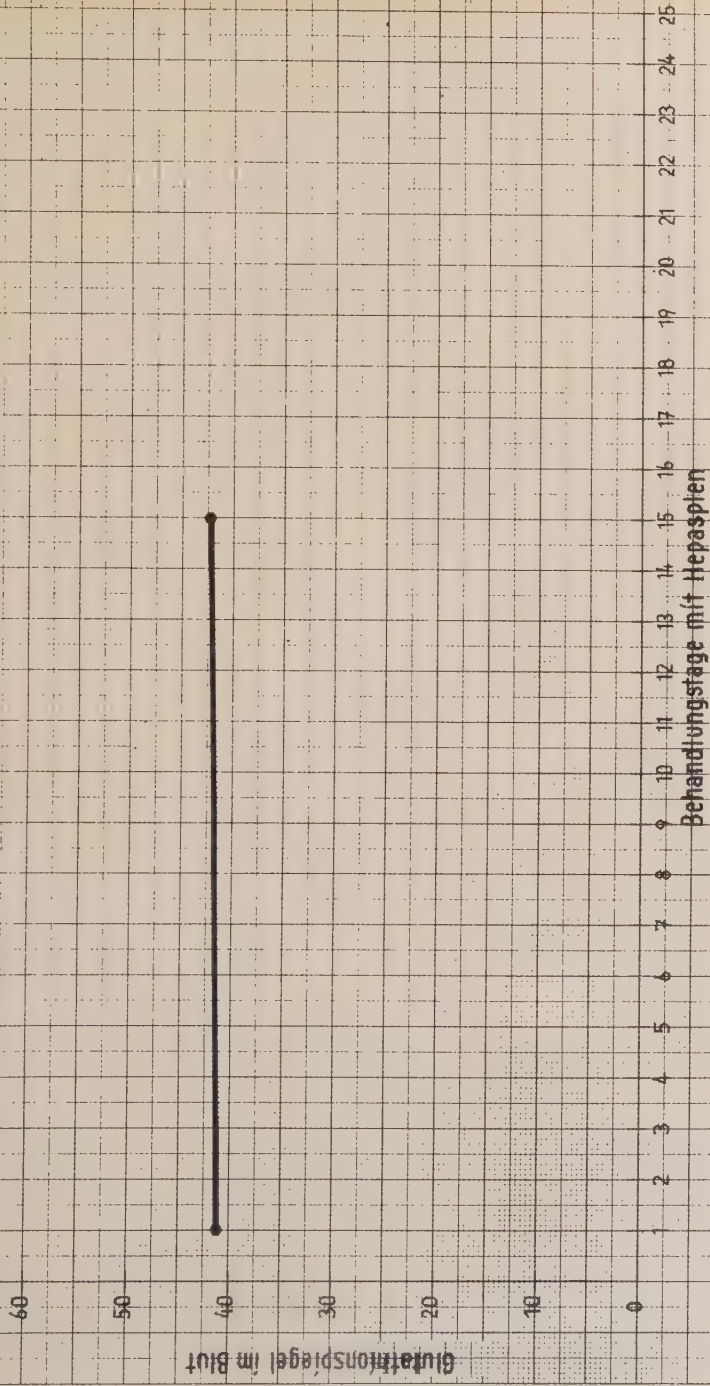
Glutathionspiegel im Blut



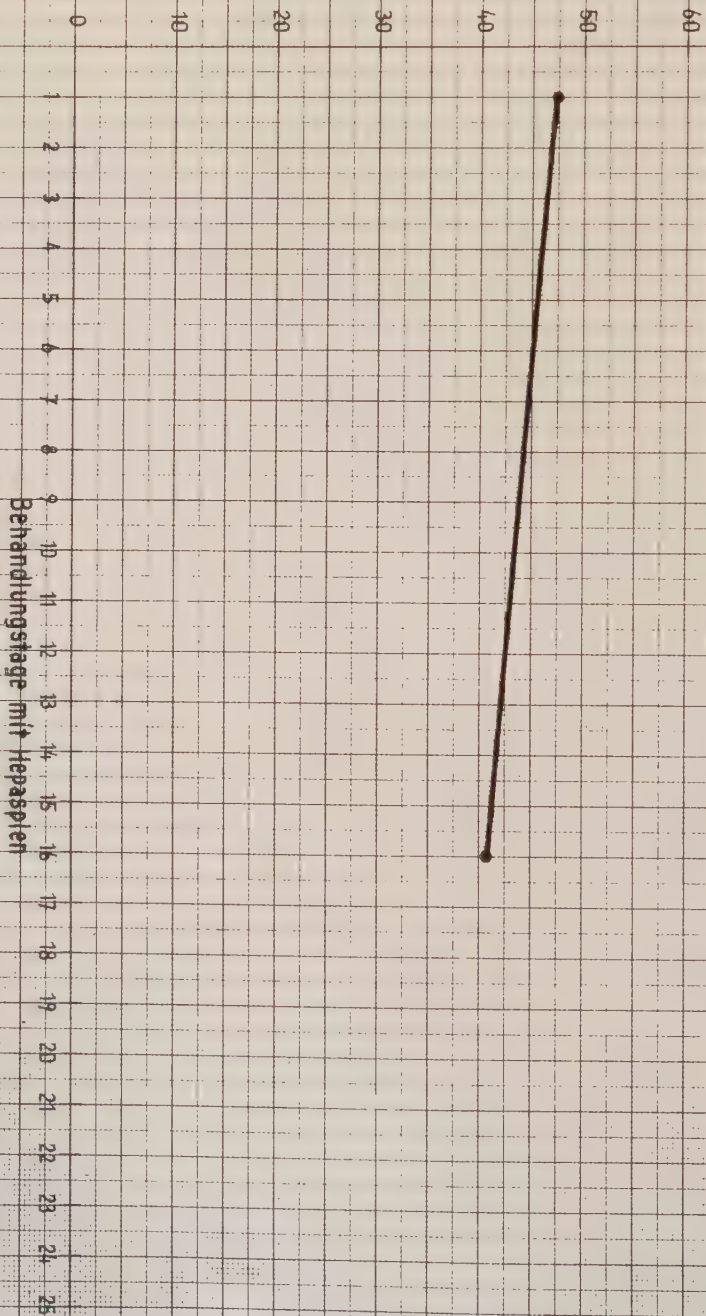


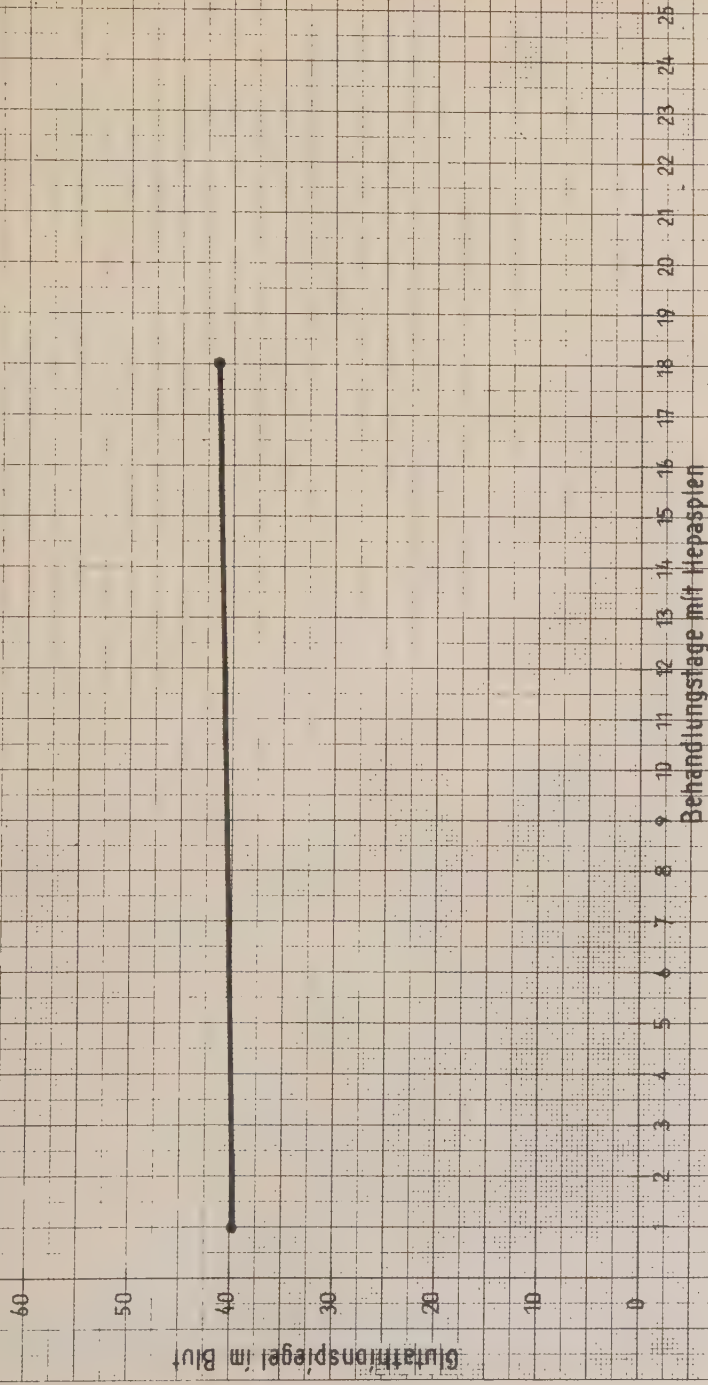
Glutathionspiegel im Blut



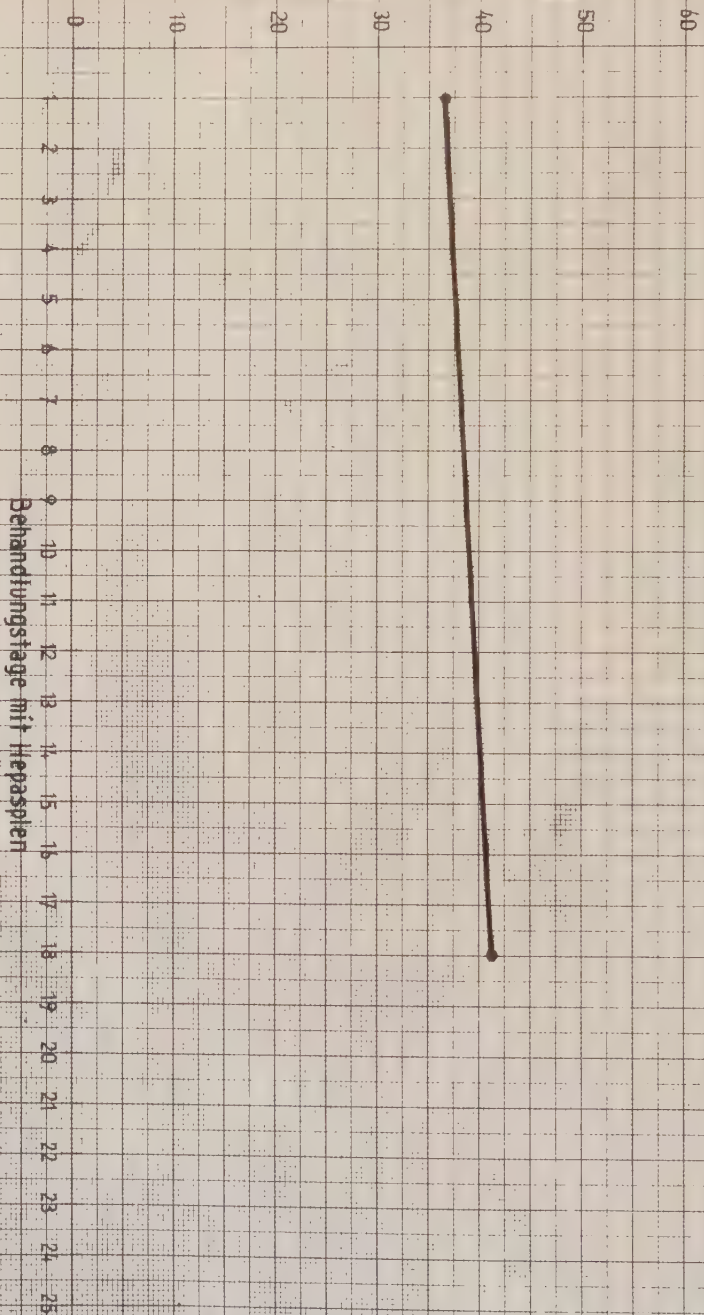


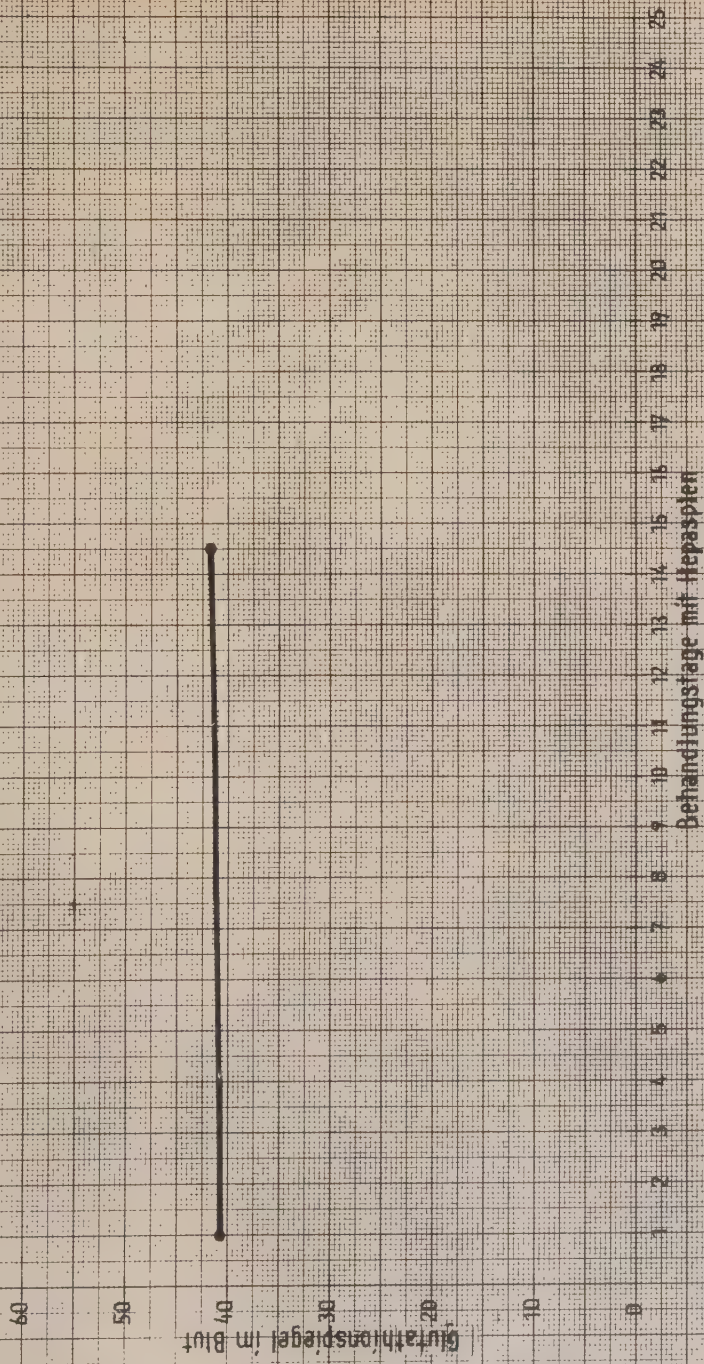
Glutathionspiegel im Blut





Glutathionspiegel im Blut





d) Der Einfluss von Milzhydrolysat (HEPASPLEN)
auf den Glutathiongehalt des Blutes bei
chronischen Hepatitiden.

Bei den Untersuchungen über den Einfluss von HEPASPLEN auf den Glutathiongehalt des Blutes bei chronischen Hepatitiden wurden 15 Fälle beobachtet. Hier wurden während der Behandlung mehrere Untersuchungen gemacht. Es handelt sich auch bei diesen Patienten nur um laparoskopisch gesicherte Fälle. Die Glutathionbestimmungen während und nach der Behandlung mit HEPASPLEN ergaben folgende Werte:

d.) Der Glutathionspiegel im Blut nach Behandlung von chronischen Hepatitiden
mit HEPASPILEN

Lfd.-Nr.	Pat.	1.Tag	6.Tag	9.Tag	16.Tag
1	An.	37,5	43,0	39,3	39,3
2.	Bei.	39,3	40,5	43,0	44,2
3.	Ju.	43,0	44,2	44,1	49,12
4.	S.	50,3	51,6	47,9	52,2
5.	W.	43,0	46,7	45,4	

Der Glutathiongehalt des Blutes nach Behandlung von chronischen Hepatitiden

mit HEPASPLEN (Forts.)

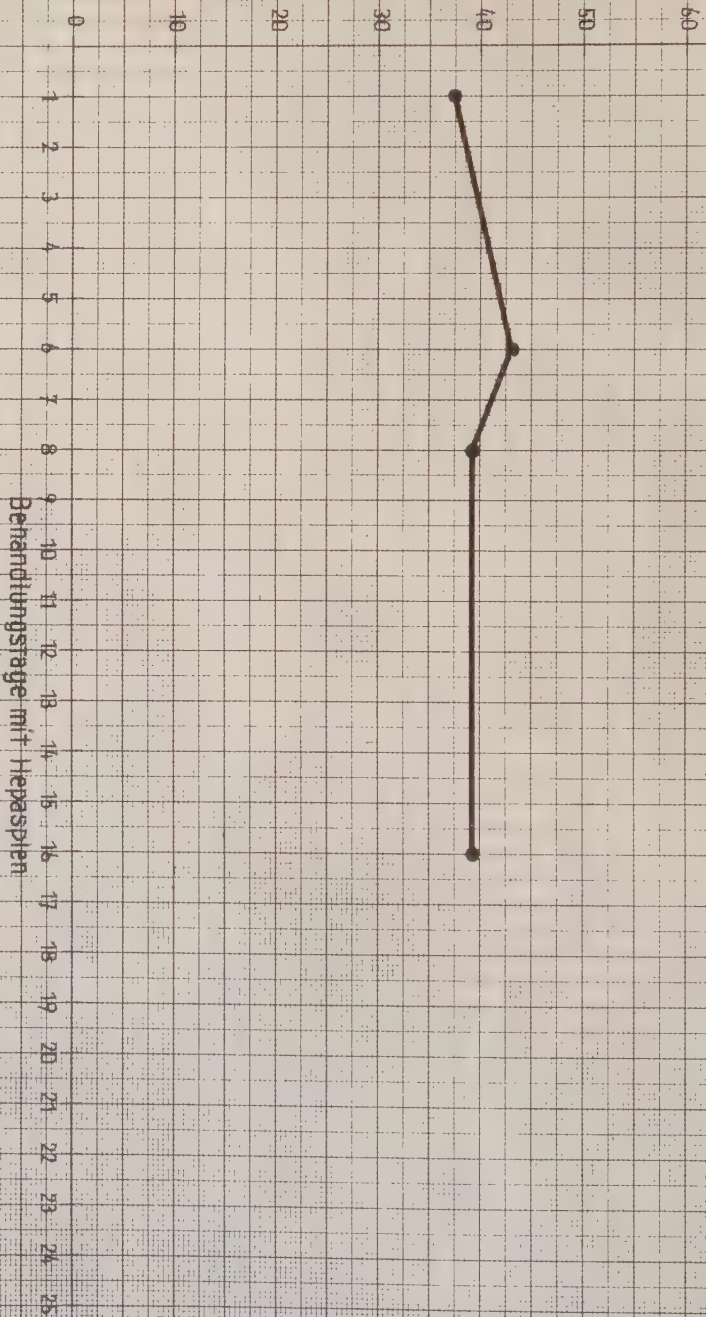
Lfd.-Nr.	Pat.	1. Tag	4. Tag	13. Tag	19. Tag
6.	A.	30,7	28,25	34,4	36,2
7.	B.	38,1	31,9	35,6	39,9
8.	Ku.	30,1	27,0	33,2	30,7
9.	Ku.	33,2	30,1	34,1	41,8

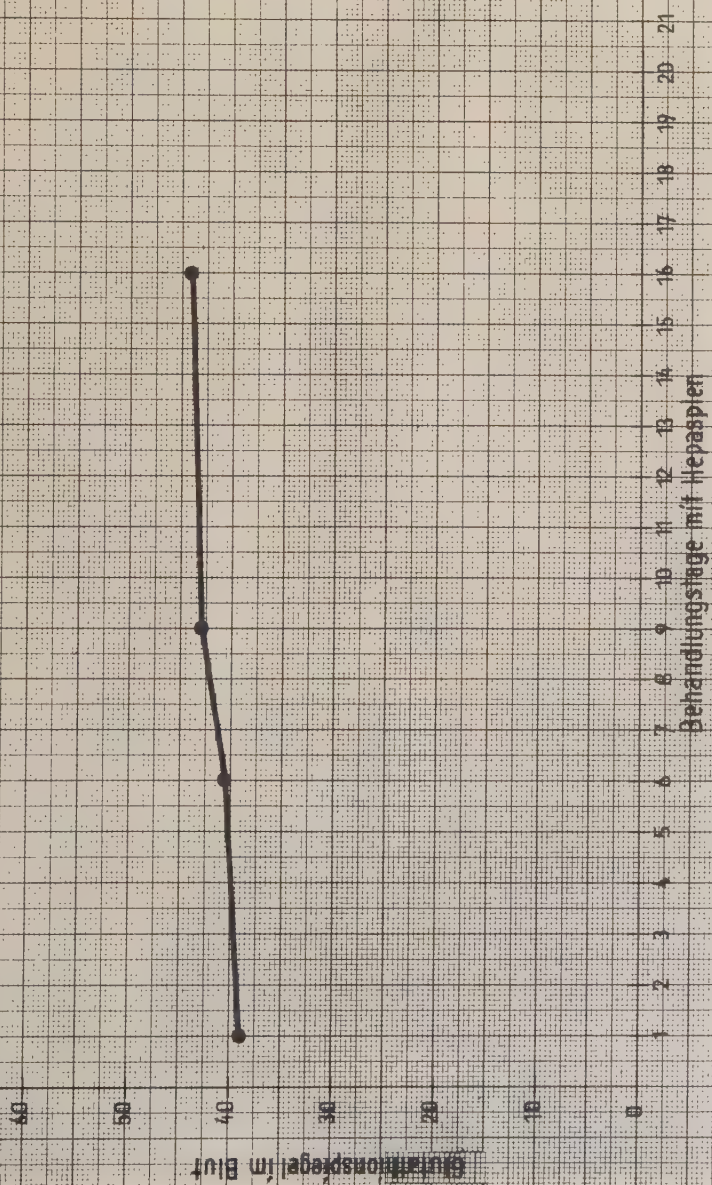
Der Glutathiongehalt des Blutes nach Behandlung von chronischen Hepatitiden

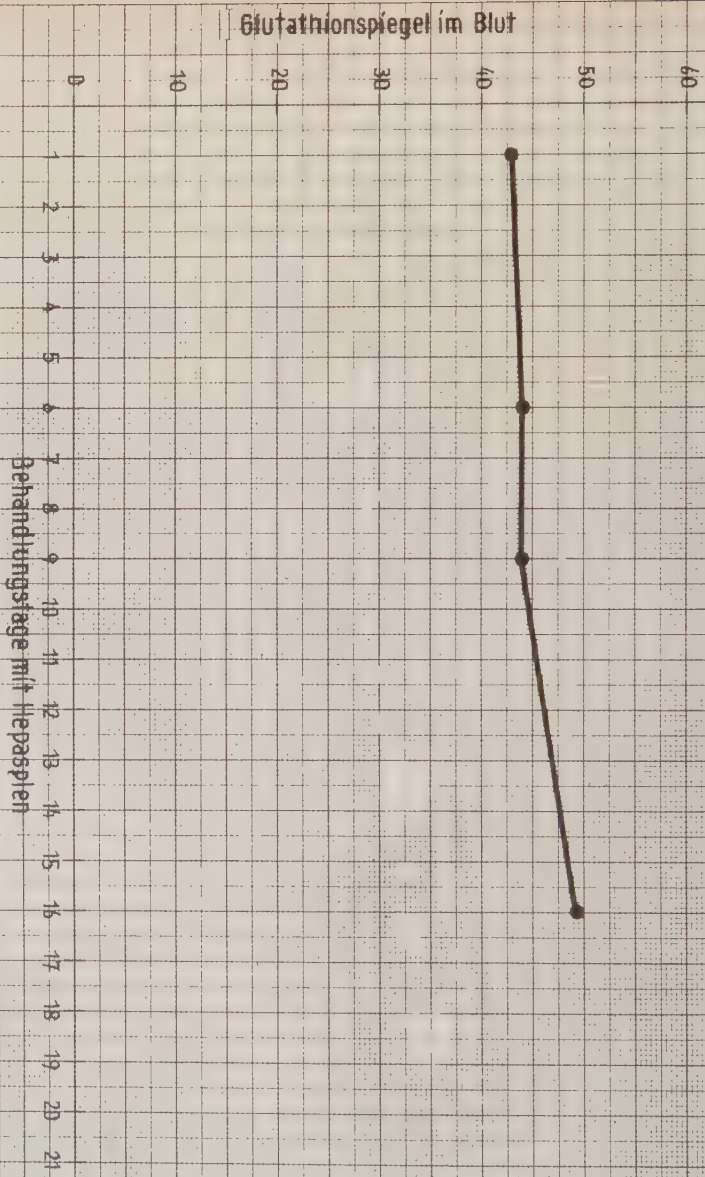
mit HEPASPIEN

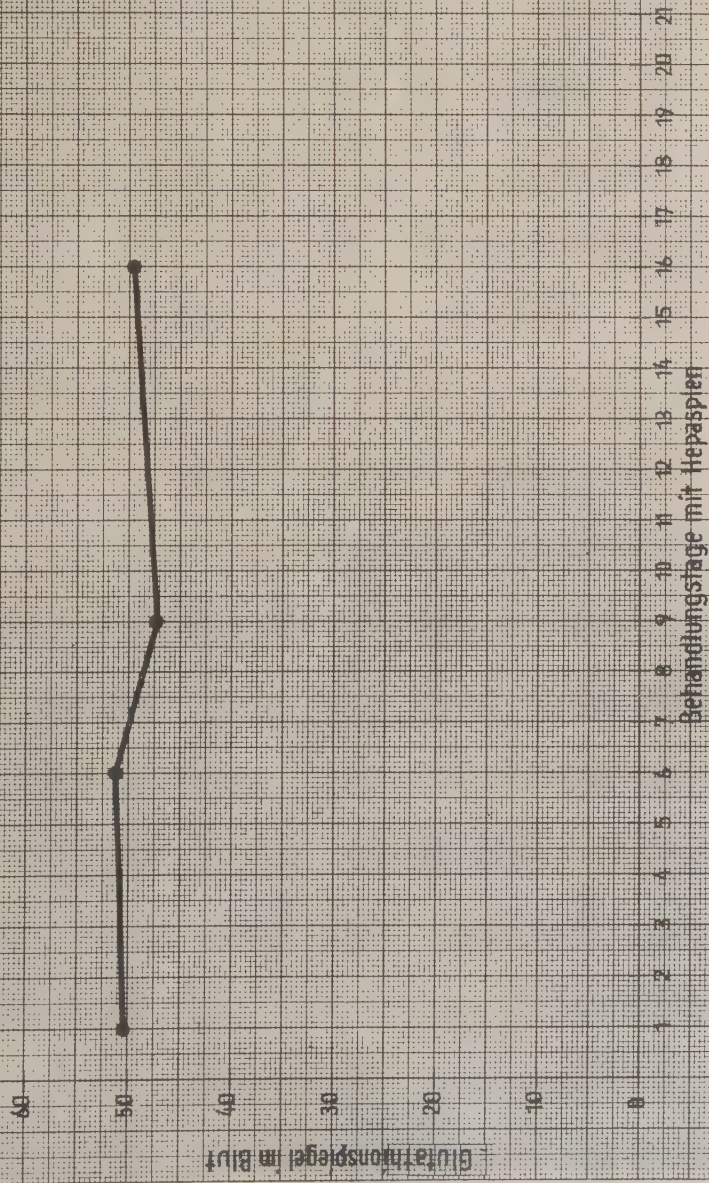
Lfd.-Nr.	Pat.	1.Tag	6.Tag	9.Tag	13.Tag	16.Tag	19.Tag
10.	B.	51,0	52,2	45,4	47,3	48,5	49,8
11.	H.	42,4	44,2		41,8	41,8	41,4
12.	Jo.	50,9	51,6		52,8	52,2	
13.	La.	46,0	50,3		46,05	46,05	47,3
14.	Wa.	46,7		47,2			48,1
15.	We.	44,8	47,3		45,4		46,7

Glutathionspiegel des Blutes

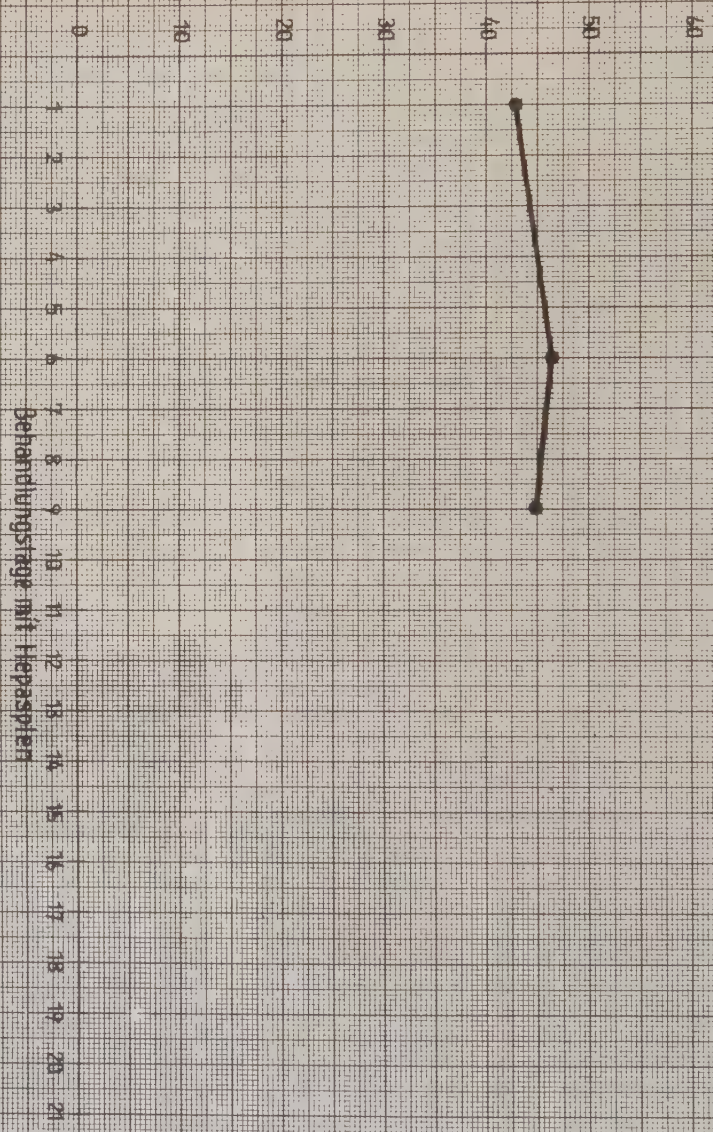


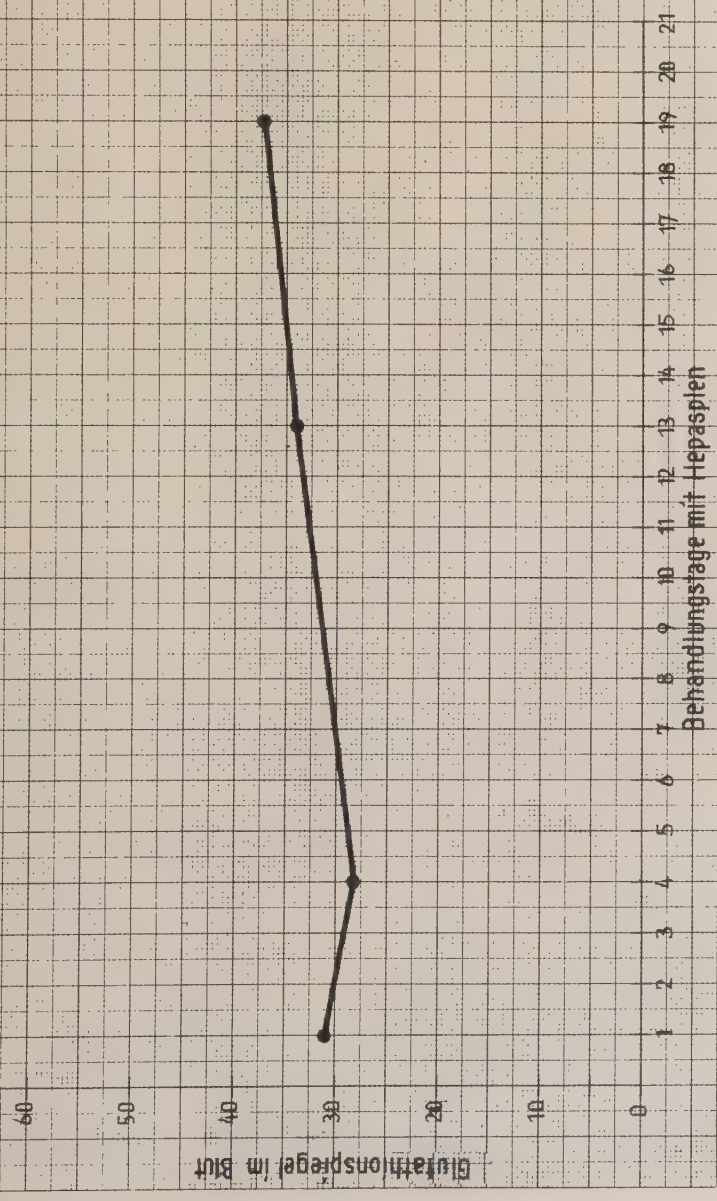






Glutaminspiegel im Blut

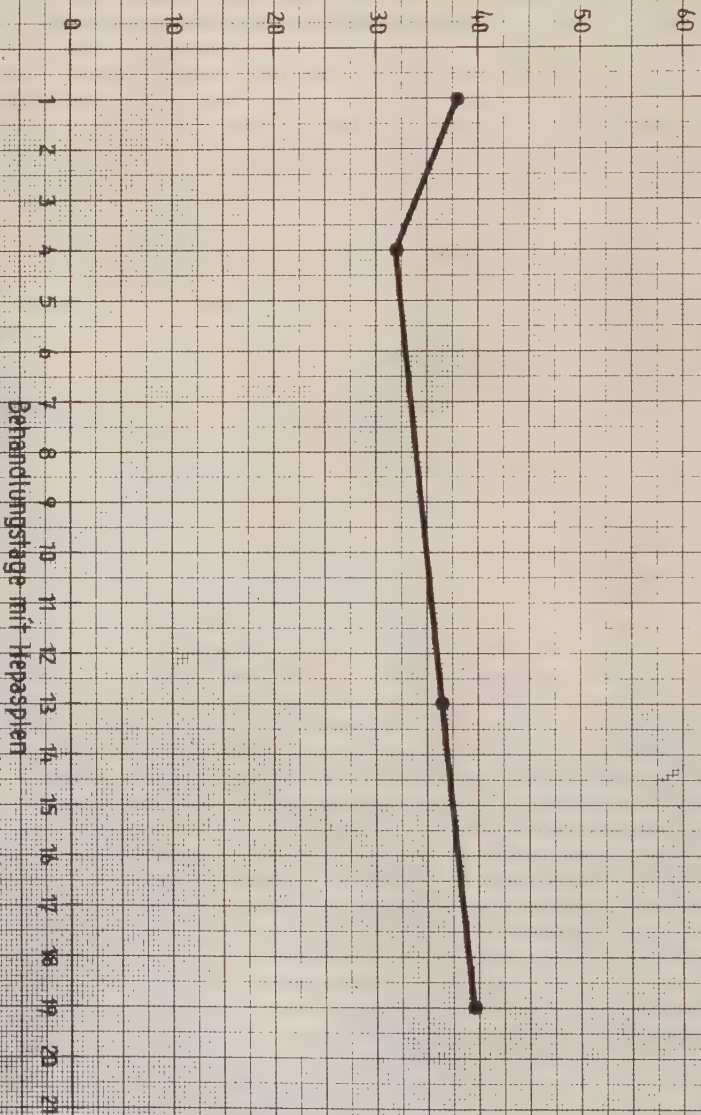


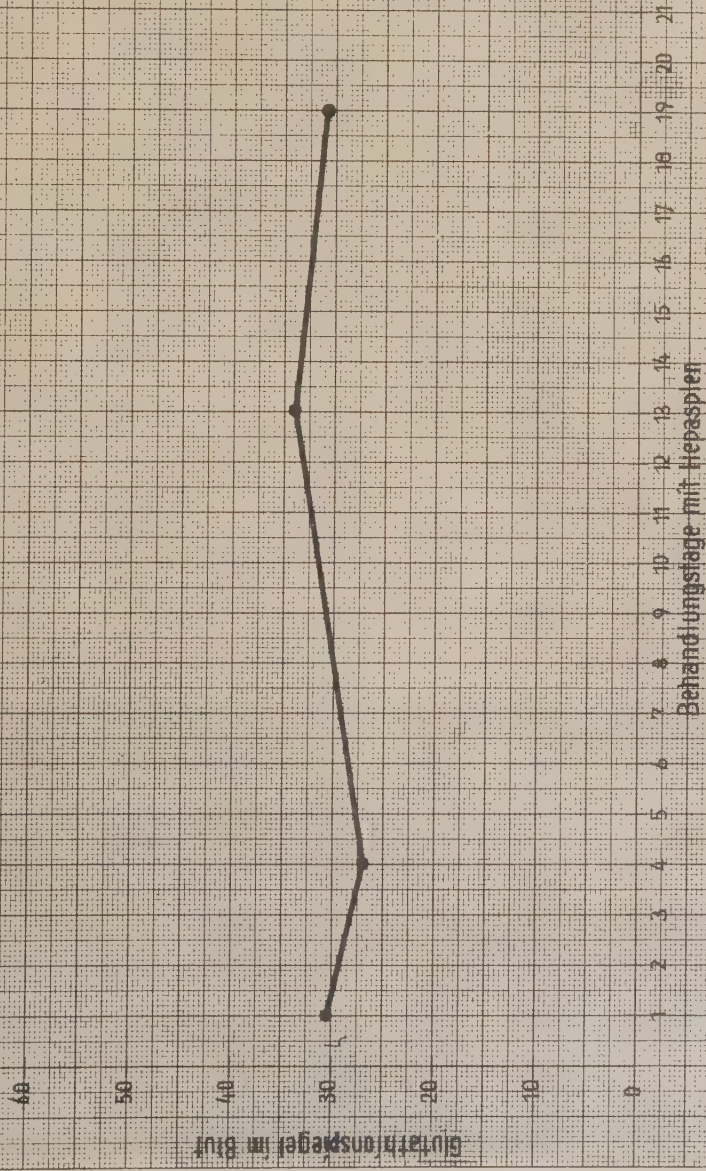


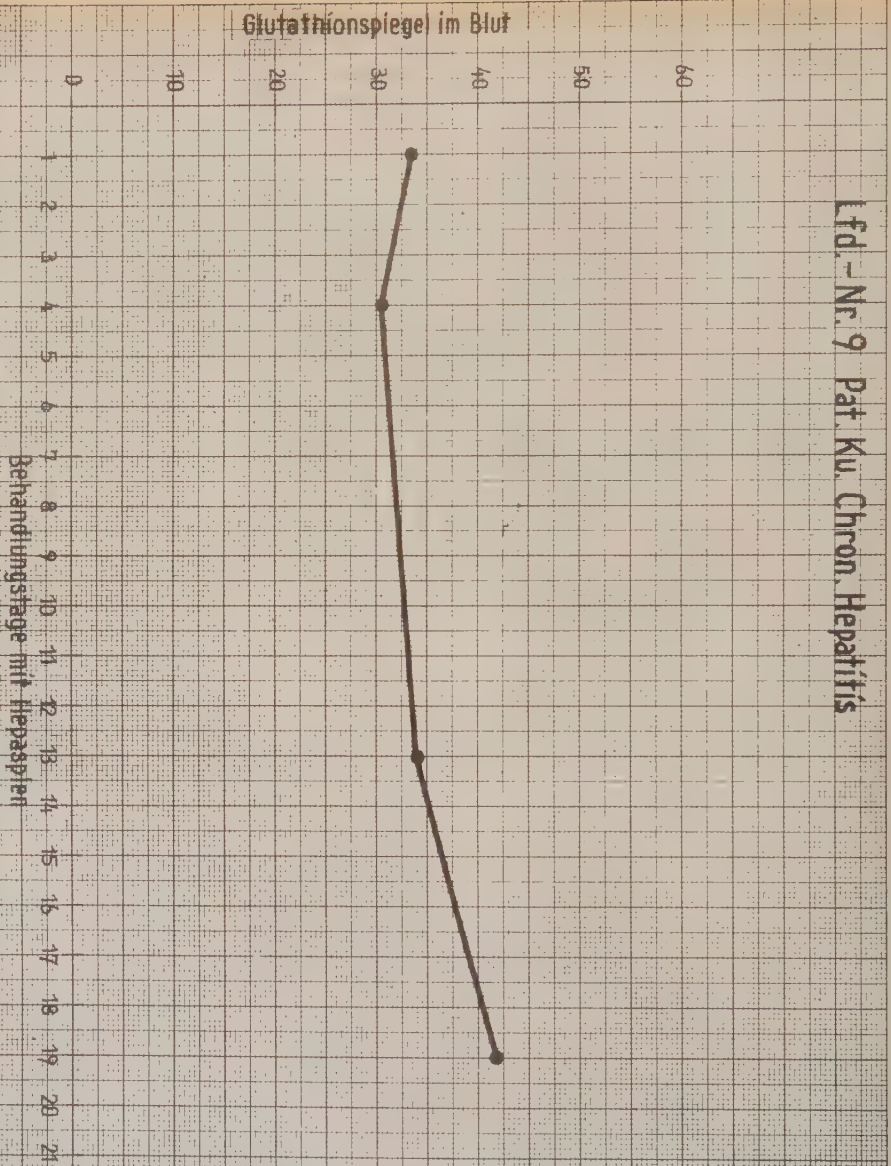
Lfd.-Nr. 7 Pat. B. Chron. Hepatitis

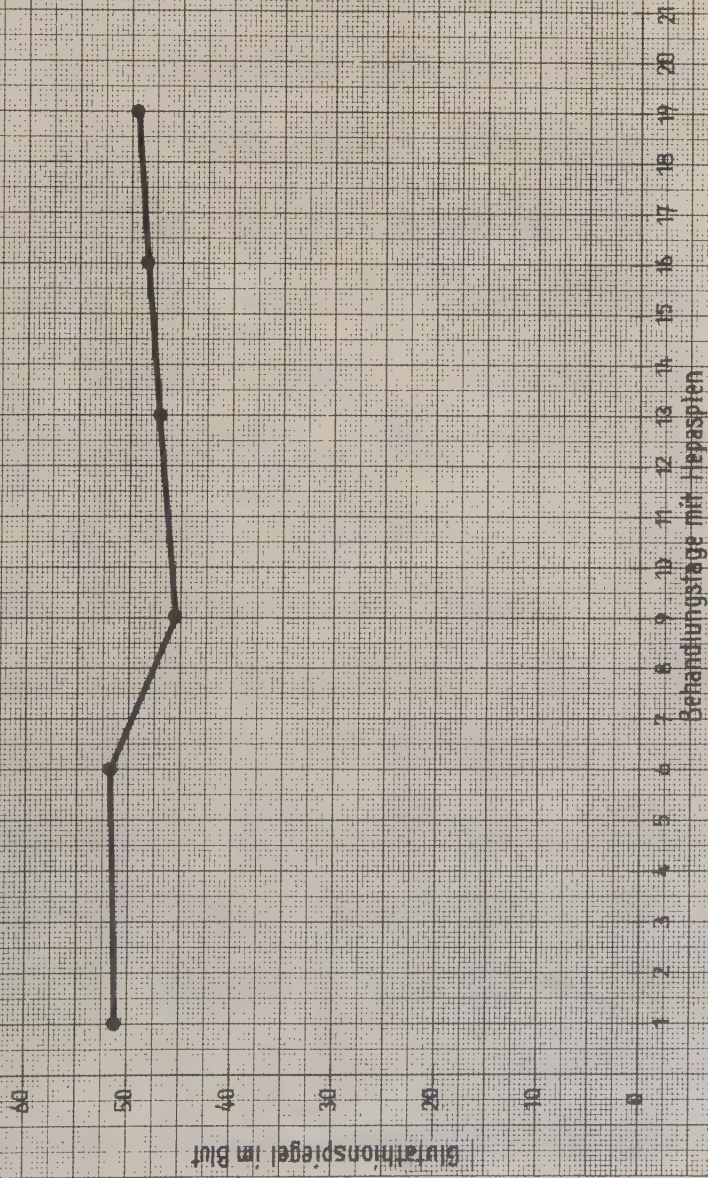
67

Glutathionspiegel im Blut





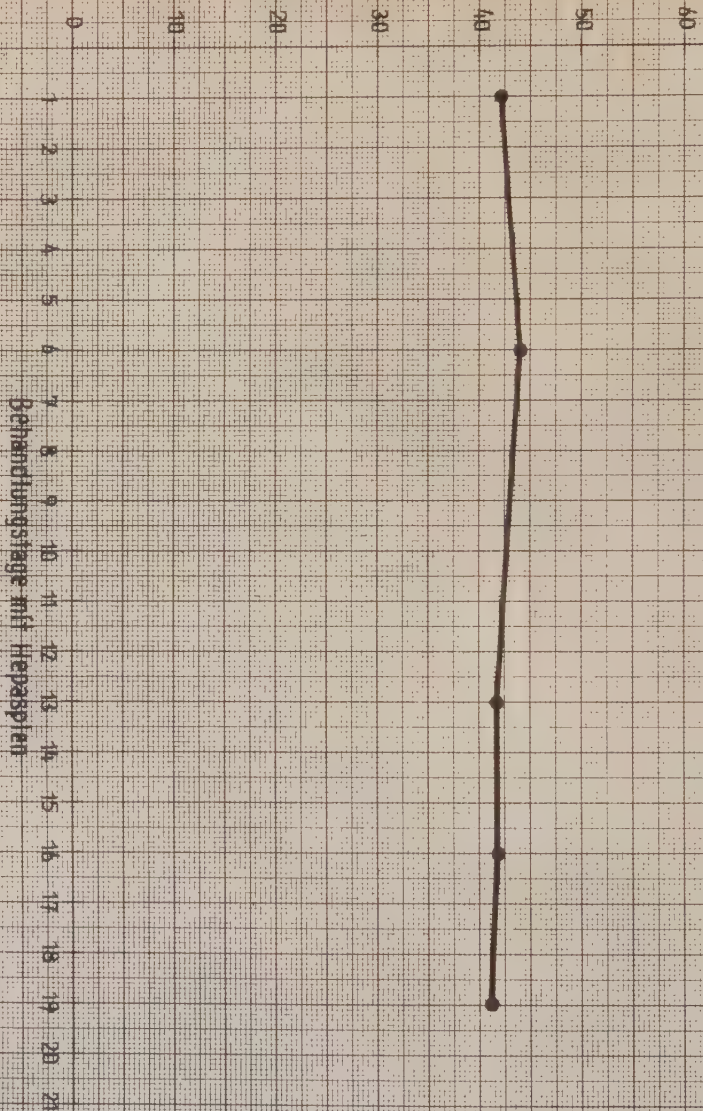


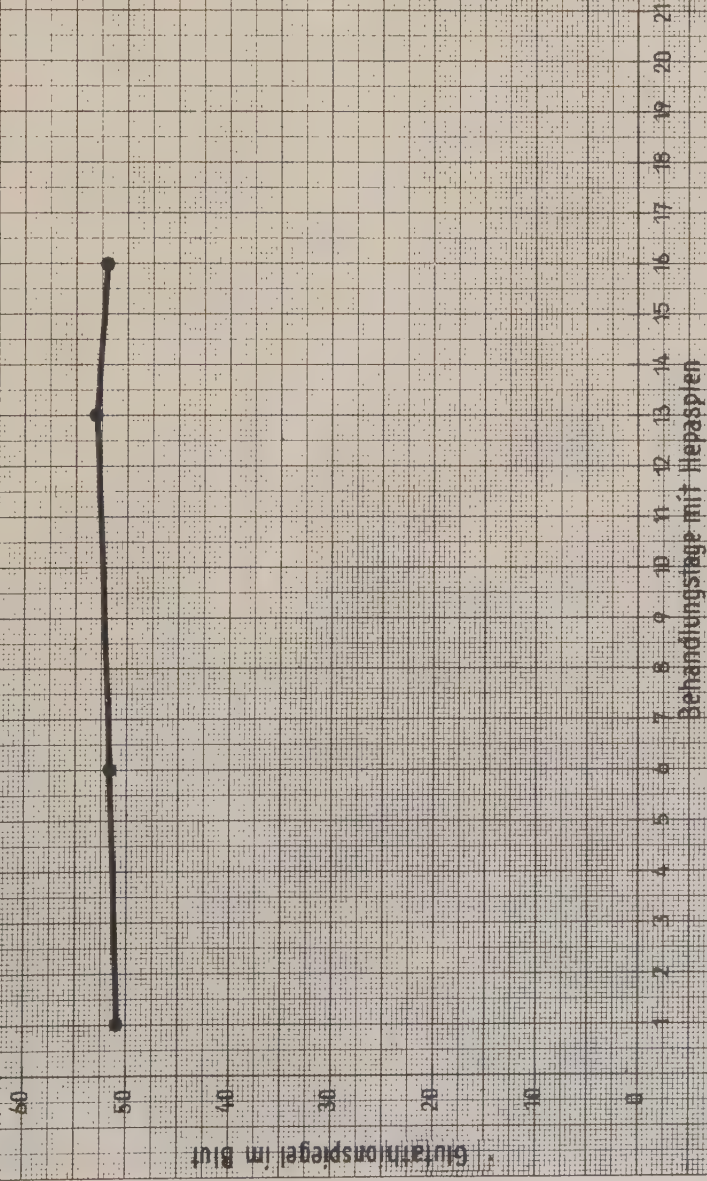


Lfd - Nr.11 Pat.H. Chron. Hepatitis

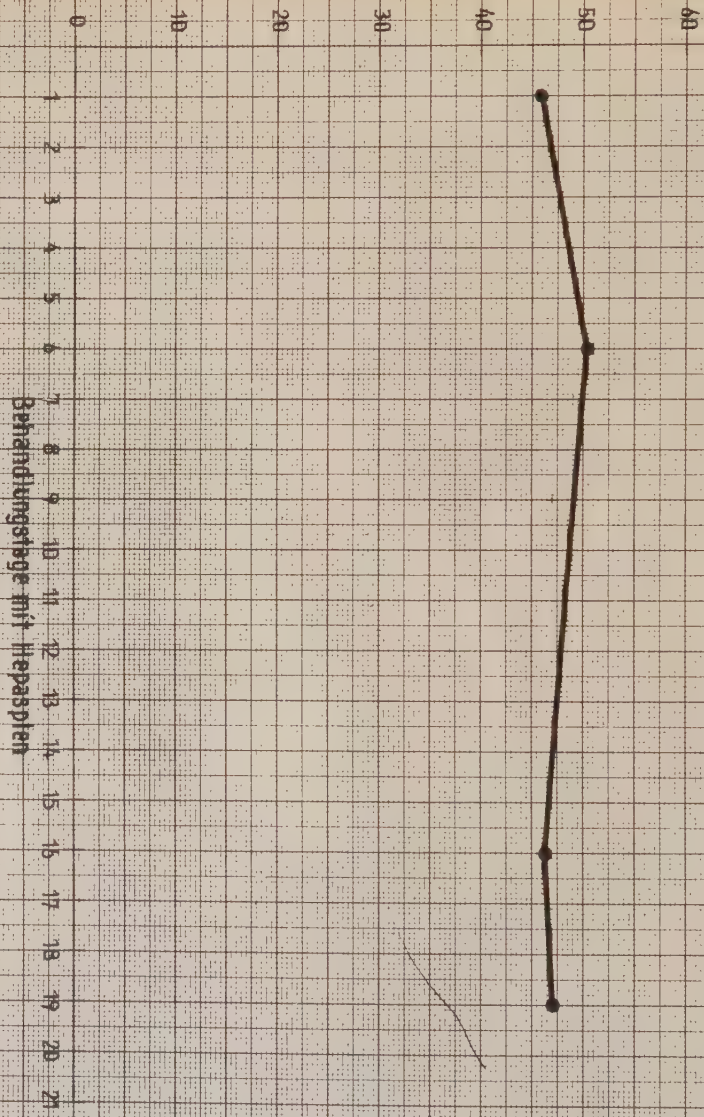
21

Glutathionspiegel im Blut





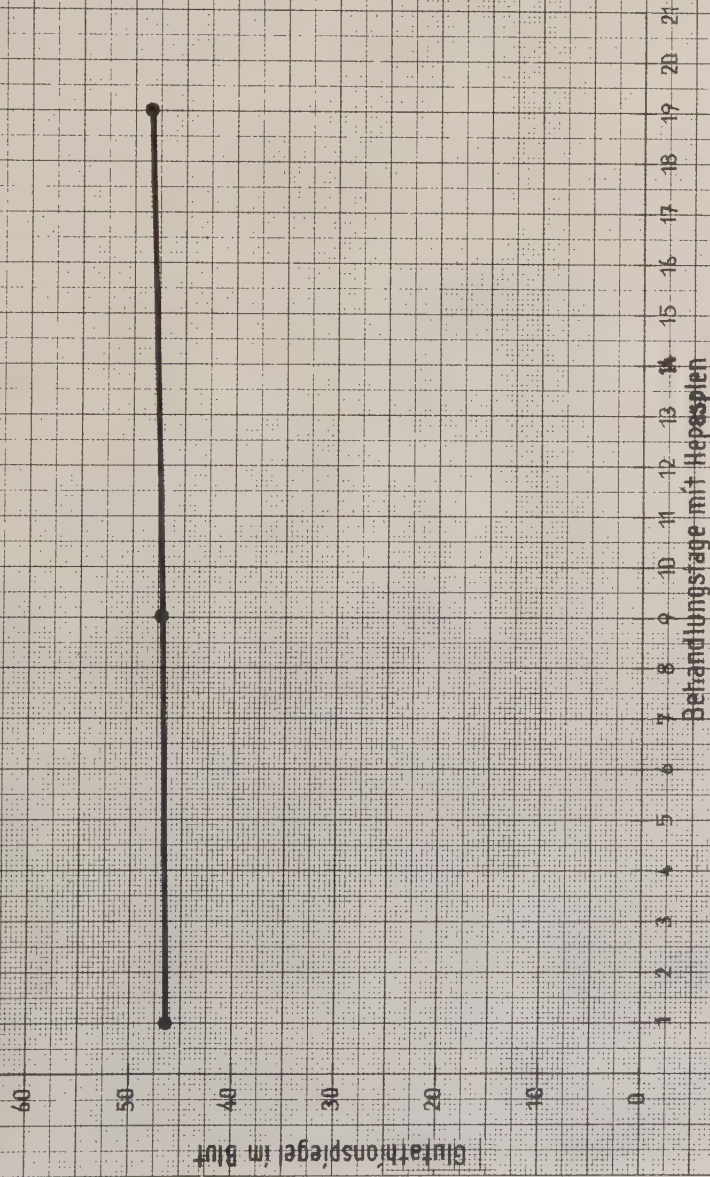
Glutathionspiegel im Blut



Behandlungstage mit Hepasplen

Lfd.-Nr. 14 Pat. Wa. Chron. Hepatitis

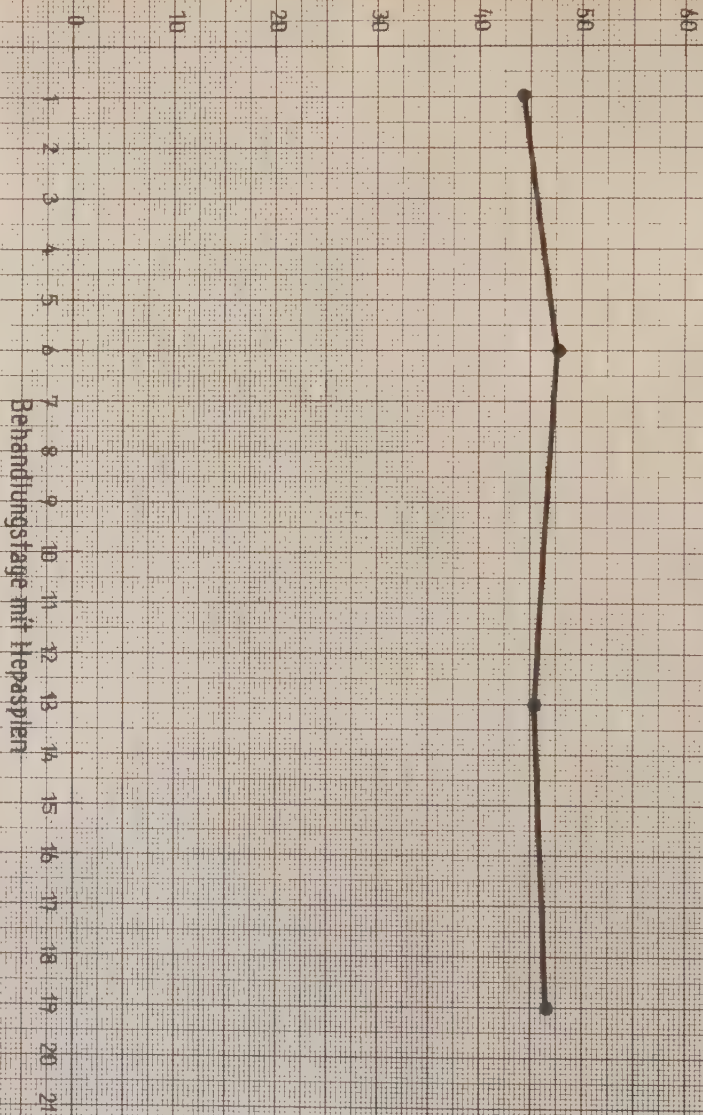
74



Lfd. - Nr. 15 Pat. We. Chron. Hepatitis

75

Glutathionspiegel im Blut



D. B e s p r e c h u n g.

Aufgabe dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob und in welchem Maße Milzhydrolysate die Spontanausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Harn bei Lebercirrhosen sowie den Blutglutathionspiegel bei Lebercirrhosen und chronischen Hepatitiden beeinflussen konnten. Die Grundlage dafür waren die Forschungsarbeiten von GROS und KIRNBERGER, die mit Hilfe derselben Untersuchungsmethoden die Wirkung von Leberhydrolysaten untersuchten. Es sollte also der Grad der Wirkungsweise von Leber- und Milzhydrolysaten verglichen werden.

Vor der Behandlung von Patienten mit Milzhydrolysat wurde zunächst dessen Wirkung auf den p-Oxyphenylbrenztraubensäuregehalt des Urins chronischer Leberkranker in vitro untersucht. Verwandt wurde dabei das Präparat PROSPLEN (IFAH, Hamburg).

10 ccm Urin wurden 2 ccm PROSPLEN zugesetzt. Nach einer Einwirkung von 1 Stunde kam es nach der Untersuchungsmethode nach FELIX und LEONHARDI zu folgenden Ergebnissen:

Untersucht wurden Urine von 59 Patienten mit verschiedenen Hepatopathien , bei denen ausnahmslos vor der Versetzung mit PROSPLEN eine Spontanausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Harn nachzuweisen war.

Davon verschwand in 7 Fällen die p-Oxyphenylbrenztraubensäure völlig aus dem Harn, in weiteren 7 waren nur noch Spuren nachweisbar.

In den übrigen Fällen sah die Verminderung an p-Oxyphenylbrenztraubensäure prozentual wie folgt aus:

In 4 Fällen konnte eine Verminderung an p-Oxyphenylbrenztraubensäure um Werte zwischen 70 und 80 % erzielt werden.

In 5 Fällen lagen die Werte zwischen 60 und 70 %

" 13	"	"	50 und 60 %
" 7	"	"	40 und 50 %
" 9	"	"	30 und 40 %
" 6	"	"	20 und 30 %

und nur in 1 Fall unter 20 % (17 %).

Zu den oben geschilderten Versuchen ist noch zu bemerken, daß bei den Fällen mit einer geringeren Spontanausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure sowohl quantitativ als auch qualitativ eine stärkere Reduzierung der p-Oxyphenylbrenztraubensäure nach der Versetzung mit PROSPLEN zu verzeichnen war als bei den Fällen mit höheren Werten.

Bei den klinischen Untersuchungen wurde das Präparat HEPASPLEN (IFAH, Hamburg) verwandt. Es handelt sich hierbei um ein Milzhydrolysat mit einer geringen Beimischung von Leberhydrolysat im Verhältnis 4:1 .

Zunächst wurde der Einfluss von HEPASPLEN auf die Spontanausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Harn bei kompensierten Lebercirrhosen untersucht. Auch hier wurde die Bestimmung der p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Harn mit Hilfe der von FELIX und LEONHARDI beschriebenen Methode durchgeführt.

Die Behandlung von 16 Patienten mit laparoskopisch gesicherter kompensierter Lebercirrhose hatte in 8 Fällen eine Reduzierung der Ausscheidungswerte von p-Oxyphenylbrenztraubensäure auf ein Minimum zur Folge, während in den übrigen 8 überhaupt keine p-Oxyphenylbrenztraubensäure mehr nachweisbar war.

Während der Therapie konnte in allen Fällen eine zunehmende objektive und subjektive Besserung beobachtet werden. Der Besserungsgrad stand jedoch nicht immer im Verhältnis zur Schwere des Krankheitsfalles.

Die Serumlabilitätstests hatten sich während der Behandlung bis auf 2 Fälle , in denen es nur zu einer geringfügigen Besserung kam, bei allen anderen Patienten weitgehend normalisiert. Dagegen konnte meist nur eine

geringe Verbesserung des Elektrophoresediagramms festgestellt werden.

Bei den Untersuchungen über den Einfluss von Milzhydrolysat (HEPASPLEN) auf den Blutglutathionspiegel wurden die Glutathionbestimmungen nach der von RAUSCH beschriebenen Methode durchgeführt. Die Normalwerte des Glutathions liegen zwischen 30 und 40 mg %. Die Fehlerbreite beträgt $\pm 2,394$.

Zunächst wurden Untersuchungen über den Einfluss von HEPASPLEN auf den Glutathiongehalt im Blut bei 14 Patienten mit laparoskopisch gesicherten kompensierten Lebercirrhosen durchgeführt. Folgende Aufstellung soll den Blutglutathionspiegel vor und nach der Behandlung, sowie die Differenz zwischen diesen beiden Werten veranschaulichen.

Lfd.Nr.	vor der Behandl.	nach der Behandl.	Diff.
1.)	41,4 mg %	44,0 mg %	+ 2,6
2.)	46,7 "	44,3 "	- 2,4
3.)	35,6 "	41,2 "	+ 5,6
4.)	35,0 "	40,4 "	+ 5,4
5.)	55,9 "	44,2 "	- 11,7
6.)	55,3 "	43,0 "	- 12,3
7.)	33,2 "	40,2 "	+ 7,0
8.)	38,1 "	42,7 "	+ 4,6
9.)	40,7 "	44,2 "	+ 3,5
10.)	41,3 "	42,1 "	+ 0,8
11.)	47,0 "	45,7 "	- 1,3
12.)	39,9 "	41,2 "	+ 1,3
13.)	36,6 "	40,9 "	+ 4,3
14.)	40,8 "	41,4 "	+ 0,6

Von den 14 Fällen mit kompensierten Lebercirrhosen lagen in 10 die Ausgangswerte im Bereich der Norm, während sie in 4 Fällen erhöht waren. Bei Berücksichtigung der Fehlerbreite von $\pm 2,394$ konnte bei 6 Patienten keine Veränderung des Blutglutathiongehaltes festgestellt werden. In 6 Fällen kam es zu einer eindeutigen Erhöhung des Glutathionspiegels. Hier lagen jedoch die Werte vor und nach der Behandlung im Normbereich. Bei 2 Patienten, bei denen die Glutathionwerte zu Beginn erhöht waren (55,9 und 55,3 mg %), war ein Absinken auf Normalwerte zu verzeichnen.

Bei diesen Patienten handelte es sich zum grossen Teil um solche, bei denen auch ein günstiger Einfluss von HEPASPLEN auf die Spontanausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure festgestellt wurde (s.o.). Die Wirkung der Behandlung auf den Allgemeinzustand sowie die Beeinflussung der Serumlabilitätstests und des Elektrophoresediagramms wurde dort schon erwähnt. Die übrigen untersuchten Fälle zeigten die gleiche Tendenz.

Die Untersuchungen einiger Fälle mit dekompenzierten Lebercirrhosen konnten wegen des schlechten Allgemeinzustandes der Patienten oder wegen Verlegung nicht zu Ende geführt werden.

Bei den Untersuchungen über den Einfluss des HEPASPLENS auf den Blutglutathionspiegel bei chronischen Hepatitiden wurden 15 laparoskopisch gesicherte Fälle behandelt und beobachtet. Auch hier soll eine Aufstellung über die Glutathionwerte vor und nach der Behandlung sowie über die Differenz zwischen Ausgangs- und Endwert einen besseren Überblick verschaffen.

Lfd.Nr.	vor der Behandl.	nach der Behandl.	Diff.
1.)	37,5 mg %	39,3 mg %	+ 1,8
2.)	39,3 "	44,2 "	+ 4,9
3.)	43,0 "	49,1 "	+ 6,1
4.)	50,3 "	52,2 "	+ 1,9
5.)	43,0 "	45,4 "	+ 2,4
6.)	30,7 "	36,2 "	+ 5,5
7.)	38,1 "	39,9 "	+ 1,8
8.)	30,1 "	30,7 "	+ 0,6
9.)	33,2 "	41,8 "	+ 8,6
10.)	51,0 "	49,8 "	- 1,2
11.)	42,4 "	41,4 "	- 1,0
12.)	50,9 "	52,2 "	+ 1,3
13.)	46,0 "	47,3 "	+ 1,3
14.)	46,7 "	48,1 "	+ 1,4
15.)	44,8 "	46,7 "	+ 1,9

Von 15 Fällen lagen hier die Ausgangswerte in 12 Fällen im Bereich der Norm, während sie in weiteren 3 erhöht waren. Unter Berücksichtigung der Fehlerbreite konnte hier in 11 von 15 Fällen keine Veränderung im Blutglutathionspiegel festgestellt werden. In den übrigen 4 Fällen kam es zu einem deutlichen Anstieg der Werte. Dabei lagen diese in 3 Fällen vor und nach der Behandlung im Normbereich, während im 4. Fall der Endwert erhöht war.

Bei den chronischen Hepatitiden konnte durchweg eine schnelle Besserung des Allgemeinzustandes beobachtet werden. Meistens normalisierten sich die Serumlabilitätstests rasch, jedoch konnte auch hier nur eine zögernde Verbesserung des Elektrophoresediagramms verzeichnet werden.

Erwähnenswert wäre noch, dass in etwa 60 weiteren Fällen, die wegen Verlegung oder vorzeitiger Entlassung nicht über längere Zeit beobachtet werden konnten, während der Behandlung mit HEPASPLEN die gleiche günstige Beeinflussung festzustellen war.

Vergleicht man nun die in dieser Arbeit erhaltenen Resultate mit denen der Untersuchungen von GROS und KIRNBERGER über die Wirkung von Leberhydrolysaten, so kommt man zu dem Ergebnis, dass die in vitro-Versuche bei beiden Präparaten annähernd die gleiche Wirkung zeigten

Bei den von GROS und KIRNBERGER beschriebenen 4 Fällen lagen die Ausscheidungswerte von p-Oxyphenylbrenztraubensäure vor der Versetzung mit Leberhydrolysat zwischen 11 und 40 mg. In 2 Fällen kam es danach zu einer eindeutigen Senkung des p-Oxyphenylbrenztraubensäuregehaltes im Urin, während in den übrigen Fällen keine p-Oxyphenylbrenztraubensäure mehr nachweisbar war.

Demgegenüber stehen die Resultate von 59 Versuchen in dieser Arbeit. Hier lagen die Spontanausscheidungswerte von p-Oxyphenylbrenztraubensäure zwischen 213 und 7 mg. Die Ergebnisse der Untersuchungen nach Zugabe von Milzhydrolysat (PROSPLEN) sind oben prozentual angegeben. Wenn man berücksichtigt, dass es sich in dieser Arbeit in vielen Fällen um weit höhere Ausgangswerte handelt, so kann man wohl von einem annähernd gleichen Oxydationseffekt von Leber- und Milzhydrolysaten sprechen.

Die Untersuchungen von GROS und KIRNBERGER über die Beeinflussung der Spontanausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Harn durch Leberhydrolysat (PROHEPAR, NORDMARK, hamburg) bei kompensierten Lebercirrhosen zeigen in allen 5 beschriebenen Fällen ein Verschwinden der Säure aus dem Harn bzw. eine Reduzierung auf nicht mehr messbare Mengen.

Zum Vergleich stehen die Ergebnisse der Untersuchungen in 16 Fällen nach der Behandlung mit Milzhydrolysat (HEPASPLEN). In 8 Fällen verschwand auch hier die p-Oxyphenylbrenztraubensäure völlig aus dem Harn, während bei den übrigen 8 die Ausscheidungswerte erheblich reduziert werden konnten. Diese Werte scheinen jedoch nicht dazu geeignet, dass man von einer schlechteren Wirkung des Milzhydrolysates sprechen kann, zumal sich die beiden Kollektive allein schon wegen des zahlen-

mässigen Unterschiedes schlecht exakt vergleichen lassen.

Bei den Untersuchungen von GROS und KIRNBERGER über die Beeinflussung des Blutglutathionspiegels nach Gaben von Leberhydrolysat bei 6 Fällen von kompensierter Lebercirrhose konnte in 4 Fällen keine Veränderung der Glutathionwerte beobachtet werden, während es in 1 Fall zu einem eindeutigen Anstieg kam. Die Blutglutathionwerte lagen hier vor und nach der Behandlung im Bereich der Norm. In einem weiteren Fall, bei dem das Glutathion zunächst erhöht war, konnte ein Absinken auf die Norm verzeichnet werden.

Vergleicht man nun die entsprechenden Untersuchungen nach der Behandlung mit HEPASPLEN, so stellt man fest, dass hier die Resultate etwas besser sind. Während bei 6 Patienten der Glutathionspiegel nicht beeinflusst werden konnte, kam es bei weiteren 6 zu einem eindeutigen Ansteigen. Die Glutathionwerte lagen hier vor und nach der Behandlung im Bereich der Norm. Bei 2 Patienten waren die Werte zunächst erhöht, während der Behandlung sanken sie jedoch auf Normalwerte.

Ein Vergleich der Beobachtungen über die Behandlung von chronischen Hepatitiden mit Milzhydrolysat konnte nicht gemacht werden, da entsprechende Untersuchungen mit Leberhydrolysat nicht stattfanden.

Erwähnenswert wäre noch, dass der Blutglutathionspiegel bei den chronischen Hepatitiden nicht so gut zu beeinflussen war wie bei den kompensierten Lebercirrhosen.

Abschliessend kann man also sagen, dass der Vergleich der Untersuchungsergebnisse über die Wirkung von Leberhydrolysat einerseits und Milzhydrolysat andererseits kaum nennenswerte Unterschiede gezeigt hat. Bei beiden Präparaten

kann von einer Förderung des Oxydationsvermögens der Leber sowie von einer günstigen Beeinflussung des Redoxpotentials des Glutathions gesprochen werden.

Während der Therapie mit HEPASPLEN konnte sowohl bei den kompensierten Lebercirrhosen als auch bei den chronischen Hepatitiden eine weitgehende Normalisierung der Serumlabilitätstests verzeichnet werden, während es in den meisten Fällen nur zu einer geringfügigen Verbesserung des Elektrophoresediagramms kam. Bei fast allen Patienten stellte sich eine zunehmende objektive (Rückgang der Vergrößerung und Konsistenzvermehrung sowie der Druckschmerzhaftigkeit der Leber) und subjektive Besserung des Befundes ein. Verschiedentlich wurde ohne Befragung von den Patienten ein besseres Allgemeinbefinden geäußert, nachdem von einer Behandlung mit anderen Mitteln auf HEPASPLEN übergegangen worden war. Diese Beobachtung habe ich auch als Stationsarzt in der Versorgungskuranstalt Bad Münster a. St. bei den dort zur Behandlung weilenden chronischen Leberkranken gemacht.

E. Zusammenfassung.

Zweck der Untersuchungen dieser Arbeit war es, den Einfluss von Milzhydrolysaten auf das Stoffwechselgeschehen in der Leber zu prüfen.

Untersucht wurde die Einwirkung von Milzhydrolysat:

- 1.) auf den p-Oxyphenylbrenztraubensäuregehalt des Urins chronischer Leberkranker in vitro,
- 2.) auf die Spontanausscheidung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Harn bei kompensierten Lebercirrhosen,
- 3.) auf den Glutathionspiegel im Blut bei kompensierten Lebercirrhosen und chronischen Hepatitiden.

Die bei diesen Untersuchungen erhaltenen Ergebnisse sollten mit denen der Forschungsarbeiten von GROS und KIRNBERGER verglichen werden, die mit Hilfe derselben Untersuchungsmethoden die Wirkung von Leberhydrolysat ermittelten. Es sollte also der Grad der Wirkungsweise von Leber- und Milzhydrolysaten festgestellt werden.

Nach Durchführung der Untersuchungen kam man zu folgendem Schluss:

- 1.) In allen Fällen der in vitro-Versuche konnte durch die Einwirkung von Milzhydrolysat (PROSPLEN) ein völliges Verschwinden der p-Oxyphenylbrenztraubensäure aus dem Harn oder eine erhebliche Reduzierung der Säure erzielt werden.
- 2.) Bei der Behandlung der kompensierten Lebercirrhose mit Milzhydrolysat (HEPASPLEN) verschwand die p-Oxyphenylbrenztraubensäure völlig aus dem Harn oder konnte auf ein Minimum reduziert werden.
- 3.) Sowohl bei den kompensierten Lebercirrhosen als auch bei den chronischen Hepatitiden kam es unter der Behandlung mit Milzhydrolysat zu einer weitgehenden Normalisierung des Blutglutathiongehaltes, wobei jedoch bemerkt werden muß, daß der Glutathionspiegel

bei den chronischen Hepatitiden nicht so gut zu beeinflussen war wie bei den kompensierten Lebercirrhosen.

- 4.) Wie die oben beschriebenen Untersuchungsergebnisse zeigen, konnte durch die Einwirkung von Milzhydrolysat eine Förderung des Oxydationsvermögens der Leber sowie eine günstige Beeinflussung des Redoxpotentials des Glutathions erzielt werden. Bei den in vitro-Versuchen konnte eine gute oxydative Wirkung des Milzhydrolysates festgestellt werden.
- 5.) Nach dem Vergleich mit den Ergebnissen der Untersuchungen von GROS und KIRNBERGER über den Einfluss von Leberhydrolysat bei Lebercirrhosen kann man wohl sagen, daß das Milzhydrolysat in keiner Weise dem günstigen Stoffwechseleffekt des Leberhydrolysates nachsteht.
- 6.) Unter der Therapie mit Milzhydrolysat konnte sowohl bei den kompensierten Lebercirrhosen als auch bei den chronischen Hepatitiden eine weitgehende Normalisierung der Serumlabilitätstests verzeichnet werden, während es in den meisten Fällen nur zu einer geringfügigen Verbesserung des Elektrophoresediagramms kam. Bei fast allen Patienten stellte sich eine zunehmende objektive und subjektive Besserung des Befundes ein.

Lebenslauf.

Am 24. Juli 1928 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. med. Aloys Voss und seiner Ehefrau Käthe, geb. Ernst, in Straelen am Niederrhein geboren.

Ostern 1935 trat ich in die Volksschule in Straelen ein. Nach Vollendung des vierten Schuljahres kam ich Ostern 1939 auf die Städtische Oberschule in Straelen. Ab Herbst 1943 besuchte ich die damalige Hindenburg-Oberschule in Geldern. Wegen Dienstverpflichtung, Kriegsdienst und der Kriegsergebnisse wurde meine Schulzeit kurz darauf unterbrochen. Ostern 1946 wurde ich in die Obertertia des neugeschaffenen Humanistischen Gymnasiums in Geldern übernommen. Am 3. März 1951 bestand ich an dieser Schule die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1951 begann ich mein Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Im Wintersemester 1955/56 studierte ich an der Universität in Bonn. Ich kehrte jedoch dann wieder nach Mainz zurück, wo ich am 13. Dez. 1957 mein Staatsexamen bestand.

In der folgenden Zeit leistete ich meine Pflichtassistentenzeit in der Medizinischen Universitätsklinik und im Hildegardis-Krankenhaus in Mainz ab. Zur Zeit bin ich als Stationsarzt in der Versorgungskuranstalt in Bad Münster a. St. tätig.

An dieser Stelle sei Herrn Professor
Dr.med. G r o s für die freundliche
Überlassung des Themas, und Herrn Pro-
fessor Dr.med. V o i t für die Über-
nahme des Correferates besonders ge-
dankt.

Literaturverzeichnis

- | | |
|--|--|
| 1. Achard, Levy u. Guthmann | zit. nach Brandau |
| 2. Achard u. Mitarb. | zit. nach Brandau |
| 3. Asayama, A. | zit. nach Brandau |
| 4. Barbaro-Forleo, G. | zit. nach Gros u. Kirnberger
sowie nach Brandau |
| 5. Beaux, A. R. | zit. nach Gros u. Kirnberger |
| 6. Bergmann, G. v. | zit. nach Eger |
| 7. Binet, L. | zit. nach Gros und Kirnberger |
| 8. Binet, L. u. G. Weller | zit. nach Gros und Kirnberger |
| 9. Bopp, A. | Inaug.-Diss. Mainz 1952 |
| 10. Braier | zit. nach Gros und Kirnberger |
| 11. Brandau, D. | Inaug.-Diss. Mainz 1953 |
| 12. Brockmann | zit. nach Bopp |
| 13. Bücherl, E. u. W. Düben | zit. nach Eger |
| 14. Büttner, H. E. | zit. nach Eger |
| 15. Caccialanza, P. | zit. nach Gros und Kirnberger |
| 16. Capra, P. | zit. nach Gros und Kirnberger |
| 17. Cole, L. J., M. C. Fishler u.
M. E. Ellis | Mat. Med. Nordmark VII/9 1955 |
| 18. Cole, L. J. u. M. E. Ellis | Mat. Med. Nordmark VII/7-8 1955 |
| 19. Culik, J. | Mat. Med. Nordmark VII/10 1955 |
| 20. Domingo | zit. nach Gros und Kirnberger |
| 21. Eger, W. | Dtsch. Med. Wschr. Nr. 15 1956 |
| 22. Eger, W. | Münchn. Med. Wschr. Nr. 3 1956 |
| 23. Eylau, O. | Mat. Med. Nordmark VIII/13-14 1956 |
| 24. Felix, K. | zit. nach Gros und Kirnberger |
| 25. Felix, K. und Leonhardi, G | zit. nach Gros und Kirnberger
sowie nach Bopp |
| 26. Felix, K. und H. Schäfer | zit. nach Gros und Kirnberger |
| 27. Felix, K. und R. Teske | zit. nach Gros und Kirnberger |
| 28. Felix, K., K. Zorn und
H. Dirr-Kaltenbach | zit. nach Gros und Kirnberger |

29. Forbes, J.C,
 30. Fornicles, U.
 31. Frisch, H.
 32. Gilbert, A. und P. Carnot
 33. Gros, H. und E. J. Kirnberger
 34. Gros, H. und E. J. Kirnberger
 35. Gros, H. und E. J. Kirnberger
 36. Gros, H. und E. J. Kirnberger
 37. Gillissen, G.
 38. Gorlitzer v. Mundy, V. und
B. v. Plotho
 39. Guthmann
 40. György, P.
 41. Horsters, H.
 42. Hopkins, F. G.
 43. Kärcher, K. H.
 44. Kirnberger, E. J.
 45. Köhler, U.
 46. Kunz, G. Z.
 47. Kunz, G.
 48. Kessel
 49. Lehnartz
 50. Leonhardi, G.
 51. Leonhardi, G., J. v. Glasenapp
und K. Felix
 52. Lessmeier, H.
 53. Levine, S. und Mitarb.
 54. Litarczek, G. und Mitarb.
 55. Maranon
 56. Markowitz, J.
 57. Martinez
 58. Maurer, H. u. Modest Ripeckyi
 59. Mayer und Moncorps
 60. Medes, G.
 61. Minulla
- zit. nach Eger
zit. nach Brandau
Mat. Med. Nordmark VIII/4 1956
zit. nach Eger
Klin. Wschr. 32. Jg. 5./6. H. 1954
Klin. Wschr. 32. Jg. 25./26. H. 1954
Act. Hepatol. 2. Jg. H. 1 1954
Dtsch. Med. Wschr. Nr. 44 1954
Mat. Med. Nordmark VI/6 1954

Mat. Med. Nordmark VII/6 1955
zit. nach Gros und Kirnberger
zit. nach Eger
zit. nach Eger
zit. nach Brandau
Mat. Med. Nordmark VII/9 1955
Leberfunktionsprüfung mit Testa-
cid (HOMBURG)
Mat. Med. Nordmark X/3 1958
zit. nach Eger
Fol. Hep. 73/23 1955
zit. nach Gros und Kirnberger
Lehrbuch der phys. Chemie 1952
Springer-Verlag, Berlin-Heidel-
berg-Göttingen
zit. nach Gros und Kirnberger

zit. nach Gros und Kirnberger
Hippokrates 24. Jg. H. 1 1953
zit. nach Gros und Kirnberger
zit. nach Gros und Kirnberger
zit. nach Gros und Kirnberger
zit. nach Eger
zit. nach Gros und Kirnberger
Münchn. Med. Wschr. Nr. 38 1956
zit. nach Kärcher
zit. nach Gros und Kirnberger
zit. nach Gros und Kirnberger

- | | |
|-------------------------------|------------------------------------|
| 62. Mutel, J.T. | zit. nach Gros und Kirnberger |
| 63. Parker und Krache | zit. nach Brandau |
| 64. Pegarao und Goyene | zit. nach Brandau |
| 65. Pegarao | zit. nach Brandau |
| 66. Piorkowski, G. | Mat.Med.Nordmark VIII/9 1956 |
| 67. Rausch, L. | zit. nach Gros und Kirnberger |
| 68. Rein, H. | zit. nach Gros und Kirnberger |
| 69. Romieu, Cl.u.A.Brunschwig | zit. nach Eger |
| 70. Rivoire und Bermond | zit. nach Gros und Kirnberger |
| 71. Schatten, W.E. | zit. nach Eger |
| 72. Scheppokat, Kl.D. | Mat.Med.Nordmark VIII/2 1956 |
| 73. Schleinzner, R. | Mat.Med.Nordmark VII/5 1955 |
| 74. Schliephake, E. | Die Med.Welt Nr.31 1933 |
| 75. Schliephake, E. | Mat.Med.Nordmark VI/9 u.lo 1954 |
| 76. Schwarz, K. | zit. nach Eger |
| 77. Schwietzer, C. | zit. nach Eger |
| 78. Stille, G.u.H.P., Wachter | zit. nach Eger |
| 79. Tavares, M.J. | zit. nach Brandau |
| 80. Varela u.Mitarb. | zit. nach Brandau |
| 81. Trutschel, W. | Mat. Med. Nordmark VIII/11-12 1956 |
| 82. Walker | zit. nach Gros und Kirnberger |
| 83. Wilhelm und Stern | zit. nach Brandau |
| 84. Woodruff und Mitarb. | zit. nach Gros und Kirnberger |

